



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

En fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål

Snorgaard, Ole; Kristensen, Jette Kolding; Balasubramaniam, Kirubakaran; breum, Leif; Charles, Morten; Højlund, Kurt; Krogh madsen, Gitte; Bruun, Jens Meldgaard; Navntoft, Dorte; Rungby, Jørgen; Schou Andersen, Tina; Sig Jensen, Morten; Tang Knudsen, Søren; Videbæk Le, Jette

Publication date:
2018

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Snorgaard, O., Kristensen, J. K., Balasubramaniam, K., breum, L., Charles, M., Højlund, K., Krogh madsen, G., Bruun, J. M., Navntoft, D., Rungby, J., Schou Andersen, T., Sig Jensen, M., Tang Knudsen, S., & Videbæk Le, J. (2018). *Farmakologisk behandling af type 2-diabetes: En fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål*. Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

2018 Revision
Guidelines for
type 2-diabetes

En fælles behandlingsvejledning med
enslydende kliniske behandlingsmål

Indholdsfortegnelse

Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes	4
Farmakologiske behandling af type 2 diabetes	6
Makrovaskulære komplikationer:	6
Mikrovaskulære komplikationer:	7
Behandling og behandlingsmål ved dyslipidæmi.....	8
Behandling og behandlingsmål ved forhøjet blodtryk	9
Behandlingsalgoritme:	11
Antitrombotisk behandling	12
Behandlingsalgoritme:	12
Individuelle behandlingsmål for behandling af hyperglykæmien:	12
Valg af farmakologisk behandling af hyperglykæmi:	13
Faktorer hos patienten:.....	13
Egenskaber ved de enkelte lægemidler:	14
Algoritme for behandling af hyperglykæmi:	18
Patienten uden klinisk hjertekarsygdom:	18
Patienten med klinisk hjertekarsygdom:.....	19
Hvornår og hvor hurtigt bør man intensivere behandlingen?	19
Figur 1A. Algoritme for 1. og 2. valg af farmakologisk behandling af type 2 diabetes.....	20
1. valg - metformin:	20
2. valg:.....	21
DPP-4-hæmmere.....	21
Sulfonylurinstof (SU) – Repaglinid (NovoNorm®).....	22
SGLT-2-hæmmere.....	22
GLP-1-receptoragonister	23
Glitazoner	23
Insulin	24
Grundlæggende om insulin og insulinbehandling	24
Insulinbehandling – kombinationsmuligheder med andre antidiabetika	25
Hvilken insulintype og hvilket behandlingsregi?.....	25
Hvordan startes og titreres behandlingen i praksis med insulin ved type 2-diabetes?	26

Behandling med basalinsulin - hvornår og hvordan?	27
Hvordan titreres basal/bolus regimet ved overgang fra basalinsulin eller blandingsinsulin?	28
Overgang fra basalinsulin til blandingsinsulin	28
3. valg eller supplerende behandling:	28
Figur 1B. 3. supplerende valg og intensiveret farmakologisk behandling af type 2 diabetes	29
Intensiveret behandling:	29
Specielle patientgrupper	30
Type 2 diabetes og hjertekarsygdom	30
Glukosesænkende behandling	30
Anden farmakologisk behandling og kontrol.....	31
Type 2 diabetes og nedsat nyrefunktion	32
Behandling af hyperglykæmien.....	32
Anden farmakologisk behandling	33
Visitation	33
Type 2 diabetes hos ældre og svækkede.	33
Vedrørende ernæring og fysisk aktivitet:.....	33
Vedrørende glukosesænkende behandling:.....	34
Vedrørende blodtryksbehandling:.....	34
Vedrørende behandling af dyslipidæmi:	34
Type 2 diabetes og fedmekirurgi.....	34
Graviditet og prægestationel rådgivning.....	35
Medicin-induceret diabetes.....	36
Steroid-induceret diabetes	37
Diabetespatienter i steroidbehandling	38
Interessekonflikter	38
Taksigelser.....	38
Referencer	39
Bilag. Algoritme for farmakologisk behandling af type 2 diabetes.....	46

Farmakologisk behandling af type 2 diabetes – mål og algoritmer - 2018

Ole Snorgaard¹, Jette Kolding Kristensen², Kirubakaran Balasubramaniam², Leif Breum¹, Morten Charles², Kurt Højlund¹, Gitte Krogh Madsen², Jens Meldgaard Bruun¹, Dorte Navntoft², Jørgen Rungby¹, Tina Schou Andersen¹, Morten Sig Jensen², Søren Tang Knudsen¹ og Jette Videbæk Le²

Disse retningslinjer for den farmakologiske behandling af type 2-diabetes (T2DM) er resultatet af et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Det er 2. revision af de nationale retningslinjer, som selskaberne udgav i 2011 i et samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi (1, 2).

De fælles anbefalinger vil indgå som en naturlig del af de respektive selskabers behandlingsvejledninger, som efterfølgende vil blive opdateret.

Behandling af type 2 diabetes er fortsat et område i rivende udvikling. Nationale retningslinjer vil derfor løbende være til debat, og fremadrettet vil regelmæssig revision med 2-3 års mellemrum være påkrævet.

Siden sidste revision er der kommet nye evidensbaserede guidelines fra USA (3), Storbritannien (4), Canada (5) og Norge (6). Det europæiske (EASD) og det amerikanske (ADA) diabetesselskabs fælles *Position Statement* vedrørende behandling af type 2 diabetes er desuden blevet opdateret (7).

Det har ligget udenfor arbejdsgruppens kommissorium og resurser at basere revisionen på en selvstændig systematisk litteraturgennemgang inden for vejledningens mange områder. Vejledningen bygger derfor på den tidligere systematiske gennemgang i MTV-rapporten om type 2-diabetes (8), de ovenfor nævnte evidensbaserede guidelines, to nylige systematiske gennemgange af dele af evidensen i samarbejde med Indsatser for Rationel Farmakoterapi (Sundhedsstyrelsen) (9, 10), udvalgte nyere originalartikler samt arbejdsgruppens samlede viden og erfaring.

Det er tilstræbt, at styrken af de udvalgte guidelines eventuelle anbefalinger og evidensens kvalitet er formuleret i henhold til *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (11, 12).

Non-farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Behandlingen af type 2-diabetes består af livsstilsintervention ('rehabilitering') og farmakologisk behandling. Det er grundlæggende vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse ved debut inklusive kostoplægning og råd om eller program for øget fysisk aktivitet.

¹ Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

² Dansk Almen Medicinsk Selskab (DSAM) og Foreningen af Yngre Almen Medicinere (FYAM)

Målet er en styrkelse af mestringssevnen og en ændring af en uhensigtsmæssig levevis, og denne livsstilsintervention bør gentages efter behov. En omlægning af en uhensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut har ofte stor effekt på den glykæmiske kontrol og de kardiovaskulære risikofaktorer. Livsstilsinterventionen tilbydes både i sundhedsvæsenet og i kommunerne.

Livsstilsintervention består af:

- sygdomsspecifik patientuddannelse:
 - viden og kunnen
 - mestringssevne ('self-management')
- diætvejledning/behandling
- rådgivning/program for fysisk aktivitet
- rygeafvænning

Der er evidens for, at diætbehandling og øget fysisk aktivitet med et relativt lille vægttab udsætter udviklingen af diabetes hos personer med forhøjet fasteglukose eller nedsat glukosetolerance (13, 14). Effekten af 12 måneders diætbehandling ved type 2 diabetes er nylig undersøgt i DiRECT studiet (15). Det blev udført i almen praksis i Skotland og det nordlige England. Man fandt et gennemsnitligt vægttab på 10 kg i interventionsgruppen mod 1 kg i kontrolgruppen. Der var en klar sammenhæng mellem graden af vægttab og remission af diabetes (HbA1c <48 mmol/mol), således at 46 % i interventionsgruppen mod 4 % i kontrolgruppen opnåede dette. Udover større vægttab og diabetesremission opnåede personerne i interventionsgruppen også en øget *livskvalitet* sammenlignet med kontrolgruppen. I lighed med DiRECT studiet er der fra det store LookAHEAD studie (16) evidens for, at vedvarende livsstilsintervention har gunstig effekt på vægt, glukoseniveauet (HbA1c), kardiovaskulære risikofaktorer og reducerer behovet for farmakologisk behandling.

Det er imidlertid ikke vist, at intervention med kalorierestriktion og øget fysisk aktivitet reducerer dødeligheden eller risikoen for komplikationer og hjertekarsygdom (16). I en subgruppe af patienter i LookAHEAD studiet, som opnåede et vægttab >10 % eller en målbar forbedring af den fysiske kapacitet, var indsatsen imidlertid *associeret* med et reduceret antal kardiovaskulære hændelser (17). Den manglende evidens for en positiv effekt på den kardiovaskulære risiko kan skyldes at relativt få i interventionsgruppen (<20 % efter 4 år) nåede målet for ugentlig moderat fysisk aktivitet på 175 min (18). Desuden tyder en post-hoc analyse af LookAHEAD, at en subgruppe med dårligt selv vurderet helbred klarede sig dårligere med livsstilsintervention (19). En anden forklaring kan være, at den intensive livsstilsintervention medførte en mindre indtagelse af lægemidler med beskyttende virkninger, som f.eks. metformin, statiner og ACE-hæmmere.

Evidensen for effekt på hovedsagelig glukoseniveauet af store dele af rehabiliteringsindsatsen er nylig gennemgået systematisk af Sundhedsstyrelsen i en national klinisk retningslinje (20). Det anbefales, at personer med type 2 diabetes tilbydes en sammenhængende rehabilitering frem for en ad hoc indsats (svag anbefaling), som enten kan være gruppebaseret eller individuelt tilrettelagt. Der bør tilbydes diætvejledning ved diætist frem for kostråd (svag anbefaling) samt et superviseret træningsforløb frem for motionsråd (svag anbefaling). Patientuddannelsen bør være baseret på 'self-management' principper (svag anbefaling). Herudover er der nogen evidens for at tilbyde specielle, skræddersyede tilbud til særligt sårbare grupper, herunder etniske minoriteter. Desuden bør rygeafvænning tilbydes alle rygere (stærk anbefaling) (20). Henvisning til kommunale rygestoptilbud anbefales.

Trods den dokumenterede effekt af livsstilsintervention er det erfaringsmæssigt en vanskelig opgave, at opnå resultater for hele populationen af patienter med type 2 diabetes. Et andet problem er fastholdelse af både ændret livsstil og farmakologisk behandling, som kræver vedvarende understøttelse på personnært niveau og behandlerkontakt.

Farmakologiske behandling af type 2 diabetes

Ud fra et ønske om at forebygge både hjertekarsygdom og mikrovaskulære senkomplikationer, er en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorer vigtig:

- lipidsænkende behandling
- antihypertensiv behandling
- antihyperglykæmisk behandling og
- evt. antitrombotisk behandling.

Makrovaskulære komplikationer:

Type 2 diabetes er oftest ledsaget af dyslipidæmi og hypertension, som bidrager til en høj eller meget høj kardiovaskulær risiko. Der er evidens for, at lipidsænkende behandling og farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse reducerer denne risiko, både hvis der er erkendt hjertekarsygdom (sekundær prævention) eller hvis den samlede risiko ud fra de målte lipider, blodtryk, rygning, køn, arvelig disposition m.m. er høj (primær prævention) (21, 22). Antitrombotisk behandling (acetylsalicylsyre) reducerer risikoen hos patienter med kendt hjertekarsygdom (23).

Der er evidens for, at en systematisk og intensiv livsstils- og farmakologisk behandling af alle risikofaktorerne hos patienter med øget proteinudskillelse i urinen (mikroalbuminuri) reducerer mortaliteten og risikoen for både hjertekarsygdom og mikrovaskulære komplikationer (24-26). Otte års intervention medførte (på langt sigt) mediant 8 ekstra leveår fri for hjertekarsygdom (26).

Evidensen for den lipidsænkende behandling og behandlingen af forhøjet blodtryk uddybes nedenfor, og der henvises i øvrigt til rapporten 'Diabetes og hjertesygdom' fra 2008 og den seneste opdatering i Kardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning (27) samt guidelines fra det europæiske kardiologiske selskab (21) og det europæiske hypertensionsselskab (28).

Betydningen af behandlingen af glukoseniveauet for udviklingen og progressionen af hjertekarsygdom er mere uklar. Det er belyst i en række randomiserede studier. Meta-analyser af disse (29, 30) viser en reduceret risiko for myokardieinfarkt, men ingen effekt på den kardiovaskulære og totale dødelighed. I ACCORD studiet (31) fandt man endda en øget dødelighed ved tilsigtet nær-normalisering af glukoseniveauet. Baggrunden for denne øgede generelle og kardiovaskulære dødelighed er ikke klarlagt, men en række faktorer som aggressiviteten i behandlingsstrategien (gennemført inden inkretiner og SGLT-2-hæmmere var markedsført), den øgede forekomst af hypoglykæmi, diabetesvarigheden, højt gennemsnitsglukose ved interventionens start samt tilstedeværende komplikationer har vist sig at være associeret til den øgede risiko (32-34). Desuden var studiet af relativ kort varighed.

Fra en prospektiv opfølgning af den ældre UKPDS undersøgelse er der nogen evidens for, at en tidlig og effektiv behandlingsindsats med glukosesænkende lægemidler efter sygdomsdebut er af betydning for den kardiovaskulære risiko (35-37) og prognosen på længere sigt (38). Denne effekt efter en tidligere periode med intensiveret behandling har man betegnet *legacy-effekten*. Noget tilsvarende er vist ved opfølgning af VADT studiet (39), selvom der ikke var påviselig effekt i primærstudiet (40). En tilsvarende legacy-effekt er også påvist ved opfølgning efter DCCT studiet af type 1 diabetespatienter (41).

Samlet set taler dette for, at man dels bør tilstræbe tidlig intervention efter sygdomsdebut med henblik på stram glykæmisk kontrol og dels, at det tilsigtede glukoseniveau (HbA1c) senere i sygdomsforløbet bør individualiseres. Det er baggrunden for de anførte behandlingsmål i denne rapport, vel vidende at relevante prospektive randomiserede 'treat-to-target' studier af prædefinerede patientgrupper mangler. Denne fortolkning af den samlede viden er i fuld overensstemmelse med den internationale konsensus (7). Den gunstige effekt af individualiseret behandling som koncept er desuden vist i en stor dansk randomiseret undersøgelse gennemført i almen praksis (42, 43).

Givet den opnåede forskel i glukoseniveau i de omtalte studier og den usikre effekt, er det ikke sandsynligt, at den gunstige effekt på den kardiovaskulære risiko af SGLT-2-hæmmerne empagliflozin (44) og canagliflozin (45) samt GLP-1-receptoragonisten liraglutid (46) hos type 2 diabetes patienter med kendt hjertekarsygdom alene kan tilskrives den glukosesænkende effekt. Disse studier og de afledte anbefalinger behandles derfor under 'valg af farmakologisk behandling'.

Mikrovaskulære komplikationer:

Glukoseniveauet er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer. Der er evidens for, at det ved behandling opnåede gennemsnitlige glukoseniveau – målt ved HbA1c – bestemmer risikoen, snarere end den anvendte behandling. Evidensen stammer primært fra UKPDS studiet af nykonstaterede type 2 diabetespatienter som blev randomiseret til enten livsstilsbehandling eller tidlig farmakologisk behandling og livsstilsbehandling (35, 36). Den tætte association mellem det opnåede HbA1c niveau og størrelsen af behandlingens effekt på den ene side og risikoen for mikrovaskulære komplikationer på den anden, har efterfølgende været grundlæggende for strategien i den glukosesænkende behandling (37).

De nyere studier af kortere varighed af patienter med etableret diabetes (47, 48) understøtter dette med effekt på udviklingen af mikro- og makroalbuminuri samt dialysebehov (49) og på retinopati (50). Hvad angår nefropati - og som det beskrives under de respektive glukosesænkende lægemidler - er der desuden evidens for at nogle af disse har en nyrebeskyttende effekt, som må anses for at ligge ud over effekten af glukosesænkningen, se nedenfor.

Sænkning af blodtrykket forebygger desuden progressionen af diabetisk øjenssygdom samt udvikling og progression af diabetisk nyresygdom (22). Hvilket mål for blodtrykket der bør tilstræbes i den henseende, diskuteres nedenfor.

Behandling og behandlingsmål ved dyslipidæmi

Selvom type 2 diabetes typisk er ledsaget af dyslipidæmi, med flere ændringer i lipidprofilen (lavt HDL-kolesterol, højt triglycerid), er særligt LDL-kolesterol niveauet, ubehandlet og behandlet, associeret med den absolutte kardiovaskulære risiko, og dette er derfor afgørende for behandlingsindikationen og behandlingsmålet.

Den relative kardiovaskulære risikoreduktion ved LDL-sænkende behandling er ca. 23 % per 1 mmol/l, og den eventuelle fordel ved farmakologisk behandling for den enkelte person med type 2 diabetes afhænger således af den absolutte risiko, det vil sige erkendt hjertekarsygdom (meget høj risiko) og/eller risikofaktorer som lavt HDL, rygning, albuminuri, hypertension, høj alder, mandligt køn, arvelig disposition m.m. (3, 21, 51-54).

Det bør tilstræbes at alle personer med type 2 diabetes vejledes ved diætist i kostændringer, inklusive ændringer, der forbedrer lipidprofilen.

Der er evidens for, at personer med type 2 diabetes bør behandles med kolesterolsænkende farmaka efter følgende kriterier:

Er der **ikke** klinisk hjertekarsygdom anbefales, at alle over 40 år (konsensus) med LDL-kolesterol >2,5 mmol/l tilbydes farmakologisk behandling. Behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <2,6 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 2,6-5,2 mmol/l.

Hos **højrisikopatienter** (moderat til svært forhøjet albuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og patienter med **hjertekarsygdom** bør kolesterolsænkende farmaka gives til alle og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <1,8 mmol/l eller mindst 50%'s reduktion ved LDL 1,8-3,5 mmol/l.

Evidensen er hovedsagelig baseret på behandling med statiner (54), men der er tilkommet evidens for en effekt på den kardiovaskulære risiko af ezetimibe i diabetes-subgruppen i IMPROVE-IT studiet (55) og af én af de markedsførte PCSK-9-hæmmere, evolocumab (56) i tillæg til statinbehandling. Henholdsvis 27 og 37 % af populationerne havde diabetes i disse studier. Evidensen for en effekt på den kardiovaskulære risiko af behandling med alirocumab er præsenteret marts 2018, men resultaterne er ikke publiceret (april 2018).

Behandlingsalgoritme:

Start behandling med **Atorvastatin** (10-80 mg dagligt) eller **simvastatin** 40 mg dagligt (større dosis bør undgås).

Atorvastatin kan øges til 80 mg afhængig af effekt. Alternativt kan **rosuvastatin** (5-40 mg) anvendes. Ved diabetes og samtidig iskæmisk hjertesygdom anbefales, at starte med atorvastatin 80 mg dagligt.

Der kan tilføjes **ezetimibe** 10 mg, hvis der behov for supplerende behandling for at nå behandlingsmålet eller til patienter, der er dokumenteret statin-intolerante. Det drejer sig om myopati eller anden alvorlig bivirkning. Ved muskelsmerter (myalgi) uden klinisk betydningsfuld

muskelenzymstigning anbefales behandlingsforsøg med flere forskellige statiner (mindst 3) og i reducerede doser, inden man kan tale om statin-intolerans. I enkelte tilfælde med vedvarende symptomer kan man opnå et acceptabelt resultat med lave doser atorvastatin eller rosuvastatin nogle gange om ugen.

Ved vedvarende svær hypertriglyceridæmi (triglycerid >8-10 mmol/l) trods diæt, statinbehandling, regulation af hyperglykæmi og elimination af anden årsag, kan der suppleres med **fibrat** (Gemfibrozil). Kombination med simvastatin bør undgås, og i øvrigt bør statin-dosis reduceres initialt på grund af øget risiko for bivirkninger. Man skal desuden være opmærksomhed på risikoen for interaktion med visse glukosesænkende lægemidler.

Farmakologisk behandling af moderat forhøjet triglycerid (2-8 mmol/l) er ikke vist at forbedre prognosen.

Hvis LDL-målet ikke er opfyldt trods højdosis statin suppleret med ezetimibe, overvejes at tillægge en **anionbytter**, hvis man er tæt på behandlingsmålet (mangler 10-15 % LDL reduktion), inden behandling med PCSK-9-hæmmer overvejes.

PCSK-9-hæmmer overvejes hvis

- LDL-kolesterol >3,5 mmol/l trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling og diabetes med albuminuri eller perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCI
- LDL-kolesterol >3,0 mmol/l trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling og diabetes med iskæmisk hjertesygdom eller polyvaskulær sygdom

De 2 markedsførte PCSK-9-hæmmere evolocumab og alirocumab medfører sammenlignelige reduktioner i LDL, men der foreligger som anført kun publiceret evidens for en reduktion af kardiovaskulære hændelser ved behandling med evolocumab (56).

Behandling med PCSK-9-hæmmere kan iværksættes via henvisning til specialafdeling i kardiologi eller endokrinologi, hvorfra medicinen udleveres.

Meget højt LDL (> 5 mmol/l) og behandlingsresistens skal give overvejelser om familiær hyperkolesterolemie og henvisning til udredning. Ud over højt LDL, taler en positiv familieanamnese, senexantomer, arcus corneae og xantelasmata for diagnosen (57).

Behandling og behandlingsmål ved forhøjet blodtryk

Det generelle behandlingsmål for blodtrykket ved type 2 diabetes for konsultations- og hjemmemålinger bør være <130/80 mmHg.

Man bør dog i nogle tilfælde sætte højere individuelle mål BT <140/85, f.eks. ved langvarig diabetes, høj biologisk alder og behandlingsresistens for at undgå u hensigtsmæssige hændelser.

De seneste guidelines fra det europæiske kardiologiske selskab ECS (58) og hypertensionsselskab EHS (28) har peget på behandlingsmålet BT <140/85 mmHg ved diabetes. Baggrunden for dette er en metaanalyse (59) af eksisterende klinisk kontrollerede studier af den prognostiske betydning af opnået systolisk blodtryk samt et opnået diastolisk blodtryk på 85 mmHg i HOT studiet (60). Man anerkender, at et lavere BT-mål som <130/80 mmHg er ledsaget af en lavere risiko for cerebrovaskulært insult og progression af diabetisk nefropati, men mener, at det opvejes af en større risiko for andre alvorlige hændelser.

Baggrunden for, at arbejdsgruppen anbefaler at fastholde ovenstående lavere generelle blodtryksmål, er den epidemiologiske analyse af UKPDS hypertensionsstudiet (61), støttet af en risikoreduktion for død, kardiovaskulær sygdom og renale komplikationer i ADVANCE studiet ved et gennemsnitligt opnået systolisk blodtryk på 135 mmHg sammenlignet med 140 mmHg (62) og arbejdsgruppens fortolkning af resultaterne i ACCORD hypertensionsstudiet (63). I denne undersøgelse, som var central i den anførte metaanalyse (59), opnåede man et væsentligt lavere gennemsnitsblodtryk i interventionsgruppen, 119 mmHg, sammenlignet med 134 mmHg i kontrolgruppen. Dette medførte en non-signifikant reduktion i det primære kardiovaskulære endepunkt (HR 0,88, p=0,2). Der var flere bivirkninger som svimmelhed og stigning i kreatinin, men ingen øget dødelighed og ingen øget risiko for nyresvigt, og til gengæld blev risikoen for udvikling af makroalbuminuri og cerebrovaskulært insult signifikant reduceret.

En stor metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg med intensiv (gennemsnitsblodtryk 133/76 mmHg) versus mindre intensiv (gennemsnitsblodtryk 140/81 mmHg) blodtryksbehandling (64) har desuden vist signifikante reduktioner i kardiovaskulære (myokardieinfarkt og apopleksia cerebri) og mikrovaskulære (progression i albuminuri og retinopati) hændelser, medens der ikke var signifikant effekt på dødeligheden (HR 0,91, p=0,14). Den største absolutte gevinst fandtes hos patienter med kardiovaskulær sygdom, nyresygdom eller diabetes. Der var en beskedent, ikke-signifikant øgning i alvorlige hændelser i den intensivt behandlede gruppe.

Endelig har en nylig post-hoc analyse på poolede data fra mere end 30.000 højrisiko patienter (heraf ca. 11.500 med diabetes) i behandlingsgrupperne (ramipril, telmisartan og kombinationen heraf) fra ONTARGET og TRANSCEND studierne (65) påvist lavest risiko for kardiovaskulær sygdom og død ved opnået blodtryk omkring 130/75, idet blodtryk mindre end 120/70 var associeret med øget risiko for disse hændelser.

Vedrørende diastolisk blodtryk opnåede man i HOT studiet en signifikant risikoreduktion ved intentionen om at sænke det diastoliske blodtryk under 80 mmHg (hvilket resulterede i et opnået gennemsnitsblodtryk på 85 mmHg) (60).

Ud fra en samlet vurdering af evidensen mener Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin imidlertid – på linje med Dansk Hypertensionsselskab og Dansk Cardiologisk Selskab - at man bør fastholde det generelle blodtryksmål på BT <130/80 ved type 2 diabetes, men i nogle tilfælde sætte målet højere, f.eks. BT <140/85 mmHg, ud fra en individuel risikovurdering, hvor f.eks. høj biologisk alder og behandlingsresistens er af betydning. Samme behandlingsmål anbefales i de nyeste amerikanske guidelines (64).

Diagnostik og behandling af hypertension bør understøttes af hjemme BT-måling og/eller døgn-BT-måling (28). Reproducerbarheden af enkelt-målinger af blodtryk er ringe, og det er derfor vigtigt at supplere med døgn- eller hjemme-blodtryksmåling i tvivlstilfælde, for at sikre en pålidelig fastlæggelse af niveauet og for at undgå overbehandling af patienter med white-coat hypertension.

Hos hypertensive patienter med moderat eller svært forhøjet urin albumin-kreatinin ratio (mikro- og makroalbuminuri) målt ved gentagne undersøgelser (og hvor anden årsag kan udelukkes, f.eks. urinvejsinfektion) anbefales behandling med AT2-receptorantagonist eller ACE-hæmmer. Hos de få patienter med vedvarende forhøjet urin albumin-kreatinin ratio, hvor blodtrykket er normalt (inkl. ved hjemme-/døgnblodtryksmåling), bør denne behandling ligeledes overvejes, selv om den gavnlige effekt af dette ikke er afklaret (3).

Behandlingsalgoritme:

- **1. valg:** Ved hypertension er førstevalgspræparatet en AT2-receptorantagonist (ARB) eller en ACE-hæmmer (ACE-I). Pga. risikoen for hoste kan ARB foretrækkes frem for ACE-I.
- **2. og 3. valg:** Er behandlingsmålet ikke opfyldt vælges efterfølgende en (dihydropyridin-) calciumantagonist og/eller et tiazid-diuretikum. Blandt calcium-antagonisterne er amlodipin førstevalg (pris, bivirkningsprofil, dokumentation og interaktioner). De forskellige (dihydropyridin-) calciumantagonister må i øvrigt indbyrdes betragtes som ligeværdige. Ved udvikling af ødemer under amlodipinbehandling kan lercanidipin forsøges. Ved nefropati med nyrepåvirkning eller utilstrækkelig effekt vælges/skiftes til loop-diuretikum frem for tiazid.
- **4. og 5. valg:** Der kan enten suppleres med en beta-blokker (specielt indiceret efter myokardieinfarkt og ved atrieflimren), en aldosteron-antagonist (f.eks. spironolakton, se nedenfor) eller en alfa-beta-blokker.
- **6. valg:** Efterfølgende kan moxonidin eller alfa-blokker forsøges.

Er blodtrykket mere end 150/90 initialt, kan behandlingen indledes med både 1. og 2. valg i kombination.

Behandling med mere end 4-5 lægemidler vil ofte være en endokrinologisk, nefrologisk eller kardiologisk speciallægeopgave.

Kombinationen af spironolakton og ACE-I eller ARB ved terapieresistent hypertension kræver omhyggelig kontrol af elektrolytter og nyrefunktion. Er især indiceret ved systolisk hjertesvigt. Lavdosis spironolakton anbefales. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed ved nedsat nyrefunktion og pauseres ved dehydrering eller risiko derfor. Behandling med NSAID er kontraindiceret hos patienter med svær hypertension og skal anvendes med yderste forsigtighed ved nefropati, hjerteinsufficiens og ikke mindst ved samtidig behandling med ARB/ACE-I. Dual-blokade med ACE-I og ARB anbefales ikke, og reninhæmmer bør ikke anvendes.

Antitrombotisk behandling

Behandlingsalgoritme:

Behandling med acetylsalicylsyre 75 mg/dag bør tilbydes diabetespatienter med hjertekarsygdom men kun overvejes som primær profylakse hos diabetes-patienter med høj risiko for hjertekarsygdom (moderat til svært forhøjet albuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition). Der er ikke evidens for primær profylakse til alle diabetes-patienter (23), idet risikoen for bivirkningerne, f.eks. blødning fra mave-tarmkanalen, anses for at være større end de marginale fordele.

Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis acetylsalicylsyre ikke tåles.

Vedrørende antitrombotisk behandling ved akut koronar syndrom eller i forbindelse med revaskulariserende procedurer henvises til den nationale kardiologiske behandlingsvejledning (www.cardio.dk).

Individuelle behandlingsmål for behandling af hyperglykæmien:

Som det er anbefalet i afsnittet om makro- og mikrovaskulære komplikationer bør behandlingsmålet for hyperglykæmien individualiseres og bl.a. opvejes over for risikoen for hypoglykæmi. Associationen mellem alvorlig hypoglykæmi og øget mortalitet (30) giver anledning til forsigtighed og opmærksomhed på individuelle behandlingsmål ved anvendelse af sulfonylurinstof og insulin til visse kategorier af patienter, se nedenfor.

Følgende konsensus retningslinjer kan gives:

- **HbA1c < 48 mmol/mol**

Kan tilstræbes de første år efter diagnosen, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Dette anses for at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.

- **HbA1c < 53 mmol/mol**

Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes overfor risikoen for mikrovaskulære komplikationer.

- **HbA1c < 58 mmol/mol**

Hos patienter med svingende glukose, tendens til hypoglykæmi, lang varighed af diabetes og makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom, frarådes aggressiv medikamentel behandling af hyperglykæmien med flere lægemidler.

- **HbA1c 58-75 mmol/mol**

Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA1c på 58-75 mmol/mol være acceptabelt.

Valg af farmakologisk behandling af hyperglykæmi:

Ud over den glukosesænkende effekt er en række faktorer af betydning for valget af lægemiddel ved type 2 diabetes. Det drejer sig dels om faktorer hos den enkelte patient, dels om virkningsmekanismer og egenskaber ved de tilgængelige lægemidler, herunder gavnlige og skadelige effekter.

Faktorer hos patienten:

Tvivl om diagnosen:

Ung alder, svær hyperglykæmi med symptomer, slank patient og anden autoimmun sygdom giver mistanke om type 1 diabetes inklusive LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Der bør i disse situationer måles C-peptid og GAD antistoffer, både som vejledning til behandlingen og for at undgå misklassificering af patienter som type 2.

Familiær ophobning af ikke-insulin krævende diabetes med debut i ung alder giver mistanke om arvelig diabetesform - MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) (henvis til genetisk undersøgelse). Tidligere eller aktuel pankreaslidelse, behandling med glukokortikoider m.m. giver mistanke om sekundær diabetes.

Høj biologisk alder og co-morbiditet:

Giver øget risiko for hypoglykæmi, og desuden er hypoglykæmi i sig selv en risikomarkør. Vær særlig opmærksom på nyrefunktionsnedsættelse og hjerteinsufficiens: Fastsæt individuelle behandlingsmål og –algoritme under hensyntagen til at udviklingen af komplikationer skal opveje risikoen for bivirkninger til behandlingen. Se specielle patientgrupper nedenfor.

Svær overvægt og/eller abdominal fedme med potentielt svær insulinresistens:

Vægtstigning og væskeretention under behandlingen er u hensigtsmæssig (sulfonylurinstoffer (SU) og insulin). Se afsnittet om svær overvægt.

Patientens erhverv og økonomiske formående:

Erhverv og sociale forhold er i mange tilfælde betydning for valg af behandlingsstrategi. Behandling med insulin og sulfonylurinstof har direkte konsekvenser for ansatte i erhverv med ansvar for sikkerhed og persontransport (politibetjent, erhvervsdykker, søfarende, pilot, job ved jernbanen, erhvervschauffører, ambulanceførere, kranførere), se Diabetesforeningens hjemmesider: <https://diabetes.dk/diabetes-2/hjaelp-og-stoette/arbejde-og-type-2-diabetes.aspx>, <https://diabetes.dk/diabetes-2/hjaelp-og-stoette/koerekort-og-type-2-diabetes.aspx>.

Det er desuden erfaringen, at patientens økonomi er afgørende for adhærens til især de nyere lægemidler.

Komplians til behandlingen:

Afhænger ud over økonomi af en række faktorer hos patienten, evt. støtteperson og det sundhedsfaglige behandlerteam.

Egenskaber ved de enkelte lægemidler:

De forskellige lægemidlers effekt på hyperglykæmien, ledsagende virkninger på vægt og risiko for hypoglykæmi, betydning for den kardiovaskulære risiko samt potentielle øvrige bivirkninger fremgår af Figur 1.

Metformin.

Metformin sænker glukoseniveauet via en række mekanismer, som ikke er fuldstændig afklarede. Den hepatiske glukoseproduktion reduceres, insulinvirkningen forbedres, og så har metformin virkninger i tarmen, blandt andet øges GLP-1 (67). HbA1c falder gennemsnitlig 10 mmol/mol sammenlignet med placebo.

Metformin havde en gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko og dødeligheden hos overvægtige patienter med type 2 diabetes i UKPDS studiet (36). Effekten var vedholdende ved opfølgning 10 år efter studiets afslutning, selvom den glykæmiske kontrol i disse år var sammenlignelig med kontrolgruppens (38). Hovedparten af disse ny-opdagede patienter havde ikke kendt hjertekarsygdom.

En positiv effekt af metformin på den kardiovaskulære risiko understøttes af 2 mindre randomiserede studier (68, 69), hvoraf den ene sammenligner med sulfonylurinstof (69), samt en række observationsstudier, hvor metformin også sammenlignes med sulfonylurinstof (70-74). Nyere meta-analyser har dog ikke vist nogen sikker effekt (75-78).

Metforminbehandlingen er ledsaget af signifikant lavere vægt efter 24 måneder sammenlignet med placebo og er ikke ledsaget af øget risiko for klinisk hypoglykæmi (10). En betydende del af patienterne udvikler gastrointestinale bivirkninger, som betyder at behandlingen må opgives. Der er øget risiko for B12 mangel, se nedenfor. Metformin-associeret laktatacidose er sjælden, men skyldes at metformin (især ved høj plasmakonzentration) øger laktat, hvorved laktatacidose udløst af hypoperfusion, anoxi, sepsis m.m. forværres.

Vedrørende behandling med metformin ved nedsat nyrefunktion, se nedenfor.

Sulfonylurinstoffer (SU) og repaglinid.

Virker ved at stimulere betacellernes insulinproduktion. Ved tillæg til behandling med metformin er den glukosesænkende effekt 6-14 mmol/mol i HbA1c (10). Effekten er dosisafhængig.

I forhold til metformin er sulfonylurinstofferne (fraset gliclazid) associeret med en øget kardiovaskulær risiko i større epidemiologiske undersøgelser, inklusive danske (71, 72, 79-82). De få randomiserede kliniske undersøgelser viser imidlertid modstridende resultater (69, 83) og metanalyser viser ingen øget risiko (76, 84).

Behandlingen er ledsaget af en vægtstigning på ca. 2 kg og en klinisk betydende øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med metformin alene (10). Den årlige forekomst (incidens) af alvorlig hypoglykæmi (indlæggelse) under behandling med sulfonylurinstof er vist at være 0,48% i Region Hovedstaden (85). Øvrige bivirkninger er sparsomme.

Der er kun et enkelt randomiseret studie (86), der direkte sammenligner forskellige sulfonylurinstoffer, men netværksmetaanalyser (87, 88) taler for at anbefale gliclazid (10).

DPP-4-hæmmere:

DPP-4-hæmmere virker ved at hæmme enzymet DPP-4, hvorved GLP-1 øges med en faktor 2-3. Det medfører at glukagon falder og insulinresponset øges. Ved tillæg til metforminbehandling falder HbA1c 5-8 mmol/mol (10).

I foreløbig 3 store studier af 3 forskellige DPP-4-hæmmere (89-91) er der ikke påvist øget mortalitet og kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo hos type 2 diabetes patienter med tidligere hjertekarsygdom, men i studiet af saxagliptin (89) sås en lille, men signifikant øget forekomst af indlæggelser med hjerteinsufficiens. Alle studier har været relativt korte, og der foreligger ikke follow-up data. Der afventes resultater af kardiovaskulær endepunkt studiet af linagliptin, mens der ikke vil komme tilsvarende for vildagliptin. Foreløbig opfattes DPP-4-hæmmerne som neutrale i forhold til den kardiovaskulære risiko. Lægemidler, hvor den kardiovaskulære risiko er undersøgt og ikke fundet øget (sitagliptin, alogliptin), bør foretrækkes, specielt hvis der er erkendt kardiovaskulær sygdom (10).

DPP-4-hæmmerne er vægtneutrale og ikke ledsaget af risiko for hypoglykæmi.

GLP-1-receptor agonister:

GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) virker ved at opregulere insulinrespons, hæmme glukagon og nedregulere appetitten. Desuden hæmmes peristaltikken. Der er 2 klasser af GLP-1-RA, den ene virker på glukoseniveauet generelt, den anden fortrinsvis på den postprandiale glukosestigning. HbA1c falder 6-13 mmol/mol sammenlignet med placebo, hvis det tillægges metformin (10). Der er dosisafhængighed. Liraglutid, dulaglutid og semaglutid har størst effekt. Derudover har ugeformuleringen af exenatid signifikant større effekt sammenlignet med exenatid 2 gange dagligt (10).

I to store studier af den kardiovaskulære sikkerhed af henholdsvis liraglutid (46) og af det ikke markedsførte semaglutid (92) sammenlignet med placebo, er der påvist en signifikant gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko og i det ene studie tillige på den totale dødelighed (46) hos type 2 diabetes patienter med kendt hjertekarsygdom, kronisk nyresygdom eller meget høj risiko derfor. Lignende effekt er ikke påvist ved behandling med lixisenatid hos type 2 diabetes patienter efter myokardieinfarkt. Effekten på den kardiovaskulære risiko af ugeformuleringen exenatid hos type 2 patienter med (70%) eller uden (30%) kendt hjertekarsygdom er nylig undersøgt i et større studie (93). Der var en tendens til en gunstig effekt på det primære kombinerede kardiovaskulære endepunkt sammenlignet med placebo ($P=0.06$).

Ud over det kardiovaskulære, var behandlingen med liraglutid tillige ledsaget af en mulig positiv effekt på risikoen for progression af albuminuri (94).

For yderligere, se afsnit om nedsat nyrefunktion og hjertekarsygdom nedenfor.

Ud fra dette, anbefales behandling med liraglutid eller en SGLT-2-hæmmer (se side 13) til type 2 diabetespatienter med kendt klinisk iskæmisk hjertekarsygdom som supplerende 3. valg/intensiveret glukosesænkende behandling (høj kvalitet evidens). Ca. 19% af patienterne i liraglutid-studiet havde ikke klinisk hjertekarsygdom, men meget høj risiko. Der blev imidlertid ikke observeret effekt på det samlede kardiovaskulære endepunkt i den subgruppe (46). Behandling med liraglutid (eller SGLT2-hæmmer, se nedenfor) overvejes som 2. valg efter metformin til samme gruppe (moderat kvalitet evidens). Anvendes andre GLP-1-RA er der enten ingen evidens for eller foreløbig ingen viden om (dulaglutid) effekter på den

kardiovaskulære risiko. Er patienten i behandling med en SGLT-2-hæmmer (se nedenfor), vides det endnu ikke, om supplerende behandling med GLP-1-RA har virkning på den kardiovaskulære risiko samt udviklingen og progressionen af nyresygdom.

Behandlingen med GLP-1-RA er ledsaget af et vægttab på ca. 2-4 kg sammenlignet med placebo, men med signifikante forskelle mellem lægemidlerne (10). Nogle er at betragte som non-respondere, mens andre har meget stor effekt. Sammenlignet med placebo er der en signifikant øget risiko for lave glukoseværdier, mens risikoen for symptomatisk hypoglykæmi ikke er øget signifikant. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, opkastninger og diaré, som dog svinder hos de fleste i løbet af de første uger, mens de resterende må opgive behandlingen.

SGLT-2-hæmmere:

Virker ved at hæmme SGLT-2 receptorerne i nyretubuli og dermed glukose re-absorptionen, hvorved patienten får en glukosuri på 60-80 gram per dag. HbA1c falder 5-10 mmol/mol ved tillæg til metformin sammenlignet med placebo.

I et stort studie af den kardiovaskulære sikkerhed af empagliflozin (44) sammenlignet med placebo som tillæg til den glukosesænkende behandling hos type 2 diabetes patienter med kendt hjertekarsygdom er der påvist en gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko, dødelighed og hjertesvigt. Et lignende studie af canagliflozin (45) havde ligeledes effekt på den kardiovaskulære risiko og risikoen for indlæggelse med hjertesvigt. Den kardiovaskulære og totale dødelighed var ikke reduceret i dette studie, og der blev observeret en øget risiko for amputationer af underekstremiteterne. Årsagen til dette sidste fund er foreløbig ikke afklaret. Der foreligger endnu ikke resultater fra et kardiovaskulær endepunktstudie med dapagliflozin, men der er holdepunkter for, at den gunstige effekt på den kardiovaskulære risiko er en klasseeffekt (95, 96).

Behandlingen med empagliflozin (97) og canagliflozin (45) var desuden ledsaget af en mulig lavere fremkomst og progression af nefropati hos type 2 patienter med kendt hjertekarsygdom. For flere detaljer, se afsnit om nedsat nyrefunktion og hjertekarsygdom nedenfor.

Ud fra disse studier, anbefales at type 2 diabetes patienter med kendt iskæmisk hjertekarsygdom behandles med en SGLT-2-hæmmer (eller GLP-1-RA liraglutid se ovenfor) som supplerende 3. valg/intensiveret glukosesænkende behandling. Det samme overvejes som 2. valg efter metformin. Empagliflozin bør indtil videre foretrækkes (evidens af høj kvalitet), da der indtil nu ikke foreligger kardiovaskulær endepunktstudier for dapagliflozin, og på grund af den øgede forekomst af amputationer i studiet af canagliflozin (45). Behandling med canagliflozin bør derfor foreløbig undgås ved patienter med diabetiske fodsår og svær arteriel insufficiens. Der er ikke påvist øget forekomst af amputationer ved behandling med empagliflozin (98).

SGLT-2-hæmmere er ledsaget af et vægttab på gennemsnitlig 2-3 kg uden øget risiko for hypoglykæmi.

Risikoen for genitalinfektioner er øget 3-4 gange, mens risikoen for urinvejsinfektion kun er øget i nogle studier. Der er set enkelte tilfælde af ketoacidose, som hovedsagelig – men ikke i alle tilfælde – har været forbundet med nedsat betacelle funktion.

Insulin:

I epidemiologiske studier er insulinbehandling ofte associeret med øget mortalitet sammenlignet med anden farmakologisk behandling. Store randomiserede undersøgelser som UKPDS (35) og ORIGIN (99) viser imidlertid, at insulinbehandling ved type 2 diabetes ikke øger den kardiovaskulære risiko. Randomiserede studier af forskellige insulintyper og behandlingsregimer, som ikke har været designet til at se på den kardiovaskulære risiko, har heller ikke vist forskelle i udvikling eller progression af hverken mikro- eller makrovaskulære komplikationer. Nylig er insulin glargin og degludec sammenlignet i et kardiovaskulært endepunktstudie (100) uden at man kunne konstatere nogen forskel i hændelser.

Studier af *insulintypen* har enten sammenlignet langsomvirkende isophan-humant NPH insulin med analoger, eller har sammenlignet forskellige analoger. Man har hovedsagelig koncentreret sig om risikoen for hypoglykæmi og vægtstigning ved sammenlignelig glykæmisk kontrol. Studier der sammenligner forskellige *insulinregimer* ved type 2 diabetes viser hurtigere effekt på den glykæmiske kontrol af blandingsinsulin eller regimer med hurtigtvirkende måltidsinsulin, men til gengæld er der større vægtstigning og flere tilfælde af hypoglykæmi sammenlignet med langsomvirkende basalinsulin alene. Det ligger uden for denne rapport, at gennemgå litteraturen på dette område systematisk.

Vedrørende eventuelle forskelle mellem forskellige basalinsuliner er der nylig lavet en systematisk gennemgang af litteraturen (10). Den er hovedsagelig baseret på meta-analyser, og et enkelt nylig publiceret et studium, der som DEVOTE studiet (100) sammenligner insulin glargin 100 og insulin degludec (101).

Den samme forbedring af den glykæmiske kontrol kan opnås ved de forskellige insulintyper. Risikoen for hypoglykæmi er lav for alle basal insuliner. Risikoen for især natlig hypoglykæmi er dog signifikant lavere ved anvendelse af langsomt virkende analoger sammenlignet med human NPH. De nyeste studier viser desuden en lavere risiko for hypoglykæmi ved behandling med degludec sammenlignet med glargin 100, mens der ikke foreligger en head-to-head sammenligning af insulin glargin 300 og degludec.

Da de undersøgte populationer i disse studier typisk har øget risiko for hypoglykæmi og ikke er en repræsentativ stikprøve af type 2 diabetespatienter, der sættes i insulinbehandling, er disse resultater ikke et tilstrækkeligt grundlag for en generel anbefaling vedrørende valg af basalinsulin ved type 2 diabetes. Prisforskelle kan derfor fortsat tale for humant NPH som det primære valg.

Samtlige af de anvendte basalinsuliner medfører en vægtstigning uden kliniske relevante forskelle.

Glitazoner (Pioglitazon):

Virker ved at reducere insulinresistensen, blandt andet ved en ændring af fedtfordelingen, hvor mængden af intraabdominalt fedt aftager, mens mængden af subkutan fedt tiltager. Der er

aktuelt kun ét markedsført lægemiddel, pioglitazon. De øvrige er taget af markedet på grund af bivirkninger. Anvendes kun i begrænset omfang i Danmark. Ved tillæg til metformin er den glukosesænkende effekt ca. 8 mmol/mol. Behandlingen kan overvejes til patienter med svær insulinresistens og non-alkoholisk steatohepatitis, og må derfor være en specialstopgave.

En supplerende behandling med pioglitazon sammenlignet med placebo var i PROactive studiet ledsaget af en effekt på et sekundært sammensat kardiovaskulært endepunkt, men ikke på det primære. Den fremherskende vurdering er derfor, at effekten er neutral (102). Et nylig randomiseret studie viser ingen forskel i risikoen for kardiovaskulære hændelser mellem pioglitazon og sulfonylurinstof efter 4,8 års observation (103). En meta-analyse af studier af personer med prædiabetes, insulinresistens og type 2 diabetes viser imidlertid en kardiovaskulær risikoreduktion, men også en øget risiko for hjerteinsufficiens og frakturer (104).

Behandlingen med pioglitazon skal undgås ved hjerteinsufficiens (\geq NYHA 1).

Kombinationsbehandling med pioglitazon og insulin er en specialstopgave.

Hyppige bivirkninger er vægtstigning og ødemer samt en øget risiko for knoglebrud hos kvinder. Ingen øget risiko for hypoglykæmi i monoterapi eller i kombination med metformin.

Algoritme for behandling af hyperglykæmi:

Ud fra den foreliggende evidens og de glukosesænkende lægemidlers egenskaber, som beskrevet ovenfor og som anført i figur 1A, anbefales *metformin* som første valg af farmakologisk behandling sammen med en individuel tilrettelagt plan for livsstilsændring. Ved anbefalingen er der lagt vægt på, at metformin opfattes som gunstig for forløb og prognose hos den ny-konstaterede patient med type 2 diabetes. Behandlingen er ledsaget af et vægttab, øger ikke risikoen for hypoglykæmi, erfaringsgrundlaget for anvendelsen er meget stort og behandlingen er billig. Metformin som 1. valg er forenelig med den internationale konsensus på området (7).

Patienten uden klinisk hjertekarsygdom:

Hvis patienten ikke har kendt klinisk hjertekarsygdom, hviler beslutningen om 2. og yderligere supplerende valg af lægemidler fortsat grundlæggende på en afvejning af de beskrevne faktorer hos den enkelte patient og lægemidlernes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen (Figur 1A). Når der ikke er evidens for forskelle i risiko for hjertekarsygdom eller komplikationer, vil effekten på glukoseniveauet, eventuel vægtændring samt risikoen for hypoglykæmi eller andre bivirkninger være afgørende for den individualiserede behandling. Dialogen mellem lægen og patienten er afgørende, og i den sammenhæng skal der være let tilgængelig specialistrådgivning ved den lokale endokrinologiske afdeling.

Det bør tilstræbes, at behandlingen på den måde *individualiseres* ud fra patienten fænotype eventuelt vejledt af graden af nedsat betacelle funktion (C-peptid) og insulinresistens. Der pågår større studier i Danmark, som sammen med genotypen og forskellige biokemiske parametre, søger at afdække rationalet bag de enkelte valg.

Insulinbehandling eller sulfonylurinstof kan således i nogle situationer godt være et velegnet 2. valg, selvom hensynet til et ønsket vægttab vil tale for et lægemiddel, som enten er vægtneutralt

(DPP-4-hæmmer) eller ledsaget af vægttab (GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmer). Pioglitazon anbefales hovedsagelig ved non-alkoholisk steatohepatitis (http://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/NAFLD_NASH_guideline_2016.pdf) eller ved svær insulinresistens, og behandlingen er i begge tilfælde en specialstopgave.

Patienten med klinisk hjertekarsygdom:

Hvis patienten derimod har klinisk hjertekarsygdom foreligger der nu evidens for, at behandling med foreløbig 3 forskellige lægemidler fra stofgrupperne SGLT-2-hæmmere (empagliflozin og canagliflozin) og GLP-1-RA (liraglutid) sænker den kardiovaskulære risiko (44-46) og for 2 af disse, liraglutid og empagliflozin, også mortaliteten (44, 46). Én af disse lægemidler bør derfor overvejes som 2. valg efter metformin og foretrækkes ved supplerende 3. valg/intensiveret behandling. Baggrunden for denne forskel i kvaliteten af evidensen er, at de randomiserede studier har undersøgt effekten af et tillæg af disse lægemidler til metformin og sulfonylurinstof eller insulin, og ikke undersøgt 2. valget efter metformin (kvaliteten af evidensen nedgraderes til moderat). Det skal understreges, at denne evidens for behandling med liraglutid ikke omfatter personer uden hjertekarsygdom, også selv om de er over 60 år og har ophobede risikofaktorer (46). Evidensen omfatter heller ikke patienter med ny-konstateret type 2 diabetes. Selvom der ikke var signifikant ($p=0.18$) heterogenicitet i subgruppeanalysen af effekten af canagliflozin i Canvas studiet (45), taler resultatet ikke for en risikoreducerende effekt hos patienter uden hjertekarsygdom.

Hvornår og hvor hurtigt bør man intensivere behandlingen?

Bortset fra, at metformin anbefales ved debut og insulin ved svær symptomgivende hyperglykæmi, anbefales generelt, at behandlingen intensiveres, hvis HbA1c ved 2 konsekutive målinger er steget >5 mmol/mol over det individuelt fastsatte behandlingsmål. Denne proaktive behandlingsstrategi stiler mod at fastholde HbA1c-niveauet under 48-58 mmol/mol. Hvis den glykæmiske kontrol omvendt har været ringe gennem længere tid, bør man nærme sig behandlingsmålet over en længerevarende periode (6-12 mdr.). Denne mere forsigtige behandlingsstrategi gælder specielt patienter med lang diabetesvarighed, hjertekarsygdom og komplikationer, hvor en intensiv strategi med flere lægemidler ofte vil øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi, kan forværre øjenssygdom og muligvis øge dødeligheden.

I figur 1B er der angivet forskellige mulige kombinationer af 3 lægemidler. Det skal imidlertid understreges, at vi mangler større viden om fordele og ulemper ved disse forskellige kombinationer. Den praktiserende læge bør derfor søge specialistrådgivning på vide indikationer. Ikke kun med henblik på intensivering, men også for at diskutere behandlingsmål og potentielle fordele og ulemper. Der bør stiles mod forenkling og overblik, som det er forsøgt skitseret i figur 1B under 'intensiveret behandling'.

Figur 1A. Algoritme for 1. og 2. valg af farmakologisk behandling af type 2 diabetes

1. VALG: Tillæg til livsstilsændring

	Metformin	
Effekt på HbA1c	+++	Hvis metformin ikke tåles trods langsom optitrering vælges 2. valg, hvis behandlingsmålet ikke nås ved livsstilsændring. Ved svær hyperglykæmi med symptomer og/eller akutte tilstande startes insulinbehandling primært. Skift til eller suppler med metformin når tilstanden er stabiliseret. Ved svært nedsat nyrefunktion vælges Insulin, DPP4-hæmmer, repaglinid, eller pioglitazon.
Effekt på CVD	Mulig forebyggelse	
Vægt	Fald	
Hypoglykæmi	Ingen risiko	
Andre ulemper	Gastrointest. bivirkninger	
Pris	Lav	



2. VALG: Tillæg til livsstilsændring og metformin



Overvej en SGLT-2-hæmmer* eller GLP-1-receptor agonisten liraglutid ved klinisk hjertekarsygdom

	DPP4-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basal insulin	Pioglitazon
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	++++	+++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger	Forebygger	Neutral	Mulig forebyggelse
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko
Øvrige væsentlige ulemper			Genital infektion dehydratio	Gastrointest. bivirkninger		Ødem, hjertesvigt, fraktur
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel	Moderat

*Ud fra den foreliggende evidens maj 2018, bør empagliflozin foretrækkes

1. valg - metformin:

Behandlingen med metformin bør som hovedregel iværksættes indenfor 3 måneder uafhængig af HbA1c sideløbende med livsstilsintervention. Dette gælder altid hvis HbA1c er mere end 58 mmol/mol ved debuten, mens man - hvis HbA1c <58 mmol/mol - i en aftale mellem patient og behandler - godt kan afvente effekten af non-farmakologisk behandling i op til 6 måneder, så længe man fremadrettet forholder sig proaktivt til behandlingsstrategien. Det gælder for både overvægtige og normalvægtige. Er patienten undervægtig eller normalvægtig bør man overveje diagnosen type 1 diabetes (LADA) eller sekundær diabetes og måle C-peptid og evt. GAD-antistoffer. Denne overvejelse gælder også ved svær symptomgivende hyperglykæmi, hvor man altid bør indlede med insulinbehandling, men supplere med metformin, når diagnosen T2DM er sandsynliggjort.

Tåles metformin ikke på grund af bivirkninger trods reduktion i dosis, anvendes i stedet 2. valgs lægemiddel hvis HbA1c >5 mmol/mol (eller 0,5 %) over behandlingsmålet trods livsstilsændring.

Metformin dosering: 500 mg x 1 gradvist stigende til 1000 mg x 2. Kan i udvalgte tilfælde øges til maksimalt 3000 mg dagligt. Indtages sammen med måltiderne.

Fordele: Stort erfaringsgrundlag, hurtig effekt på hyperglykæmien, billig behandling. Behandlingen er ledsaget af et mindre væggtab og ingen risiko for hypoglykæmi. Der er mulig gunstig effekt på kardiovaskulær risiko og cancer.

Ulemper: Metformin er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min), men kan anvendes med forsigtighed hvis eGFR er stabil og 30-60 ml/min, idet dosis halveres (altid når eGFR er <45 ml/min), og nyrefunktionen kontrolleres regelmæssigt.

Metforminbehandling skal pauseres/seponeres ved kvalme/opkastninger samt ved tilstande med risiko for vævshypoxi (kredsløb, hjerte-, lungefunktion), eller hvor der er tilstedeværende eller risiko for svær nedsat nyre- eller leverfunktion. Dette bør indgå i informationen til patienten.

Op til 10-15 % får gastrointestinale bivirkninger. Langsom optitrering af dosis er oftest afgørende for at undgå disse. Hvis gastrointestinale bivirkninger udebliver efter 5-7 dage, øges dosis fra 500 mg x 1 til 500 mg x 2 eller 850 mg x 1. Ved gastrointestinale bivirkninger forsøges dosis-reduktion. Doser over 850 mg x 2 (maksimalt 1 g x 3 efter minimum 3 måneders observation) kan give en beskedent øget behandlingseffekt, men bivirkninger vil ofte være begrænsende.

Man skal være opmærksom på en øget risiko for B12 mangel, hvorfor B12 vitamin måles mindst hver andet år. B-12 mangel udredes (måling af methylmaleonat) og behandles efter vanlige principper. Ved tvivl om behandlingsindikation bør behandling med B12 dog altid forsøges ved symptomer fra nervesystemet.

Høj alder og hjertesygdom (inklusive behandlet hjerteinsufficiens) er ikke kontraindikation.

2. valg:

Tåles metformin ikke, og/eller er behandlingsmålet ikke opfyldt anvendes 2. valg.

Metformin suppleres med 2. valg (Figur 1A) hvis:

- HbA1c >75 mmol/mol 2 mdr. efter debut og start på livsstilsintervention og metformin eller
- HbA1c >5 mmol/mol over det individuelt fastsatte behandlingsmål efter 3-6 måneder
- Overvej SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA, hvis der er klinisk hjertekarsygdom

DPP-4-hæmmere

Sitagliptin (Januvia®) (100 mg x 1), alogliptin (Vipidia®) (25 mg x 1), Saxagliptin (Onglyza®) (5 mg x 1), linagliptin (Trajenta®) (5 mg x 1), Vildagliptin (Galvus®) (50 mg x 2). Ved behandlingssvigt (HbA1c faldet <5 mmol/mol (0,5 %) inden for 6 måneder), bør behandlingen seponeres. Ved nedsat nyrefunktion bør dosis reduceres efter eGFR, dog kan linagliptin gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion i fuld dosis.

Kombinationspræparater: Sitagliptin/metformin (Janumet®), vildagliptin/metformin (Eucreas®), saxagliptin/metformin (Komboglyze®), linagliptin/metformin (Jentadueto®), alogliptin/metformin (Vipdomet®), alogliptin/pioglitazon (Incrasync®).

Fordele: Vægtneutral, få bivirkninger, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi. Neutral kardiovaskulær risiko påvist for sitagliptin, saxagliptin og alogliptin.

Ulemper: Lidt mindre effekt på glukoseniveau sammenlignet med øvrige som tillæg til metformin. Der er observeret øget risiko for hospitalisering for hjerteinsufficiens ved saxagliptin. Kardiovaskulære endepunkt studier foreligger endnu ikke for vildagliptin og linagliptin. Lille øget risiko for akut pancreatitis.

Tilskud: Generelt

Sulfonylurinsstof (SU) – Repaglinid (NovoNorm®)

Gliclazid (30-120 mg fordelt på 1-2 doser) anbefales, sekundært glimepirid (0,5-6 mg fordelt på 1-2 doser). Indtages før måltid. Repaglinid (0,5-4 mg x 1-4 før måltid).

Fordele: Stort erfaringsgrundlag (dog mindre ved repaglinid), hurtig dosisafhængig effekt på hyperglykæmien, billig behandling. Repaglinid kan anvendes ved svært nedsat nyrefunktion.

Ulemper: Risiko for hypoglykæmi, vægtøgning, uafklaret om der er øget kardiovaskulær risiko og om effekten på hyperglykæmi er hurtigere aftagende end øvrige. De ældre præparater med stor risiko for hypoglykæmi (glibenclamid) eller mange interaktioner (tolbutamid) rekommanderes ikke.

Tilskud: generelt, undtagen for glibenclamid og tolbutamid (intet tilskud)

SGLT-2-hæmmere

Empagliflozin (Jardiance®) (10 eller 25 mg), dapagliflozin (Forxiga®) (10 mg x 1) eller canagliflozin (Invokana®) (100 mg x 1 evt. stigende til 300 mg x 1). Vedrørende dosering ved nedsat nyrefunktion, se separat afsnit nedenfor.

Empagliflozin anbefales indtil videre som 1. valg, se det generelle afsnit ovenfor.

Kombinationspræparater: Dapagliflozin/metformin (Xigduo®) (5 mg/850-1000 mg), Empagliflozin/metformin (Synjardy®) (5mg/1000mg eller 12,5mg/1000mg), Dapagliflozin/saxagliptin (Qtern®) (5mg/10mg)

Fordele: vægttab, natriuretisk effekt (juster evt. diuretika), blodtryksfald, ingen hypoglykæmi. For empagliflozin og canagliflozin er der vist en gunstig effekt på kardiovaskulær risiko og en mulig reduktion i progression af albuminuri og nefropati hos type 2 diabetes patienter med kendt hjertekarsygdom.

Ulemper: 3-4 gange øget risiko for genital svampeinfektion (8-10 % absolut risiko, højest hos ældre kvinder), let øget risiko for urinvejsinfektion (bør derfor undgås ved recidiverende urinvejsinfektioner). Der er fundet øget forekomst af amputationer under behandling med canagliflozin, årsagen er uafklaret. Kardiovaskulært endepunktsstudie for dapagliflozin foreligger endnu ikke. SGLT-2-hæmmerne er under "supplerende overvågning" på grund af en sjælden, men alvorlig bivirkning i form af normoglykæmisk diabetisk ketoacidose.

Tilskud: Generelt

GLP-1-receptoragonister

Exenatid (Byetta®) 5-10 µg x 2 s.c. dagligt præprandielt, exenatid (Bydureon®) 2 mg s.c. ugentlig, liraglutid (Victoza®) 0,6-1,8 mg x 1 s.c. dagligt, lixisenatid (Lyxumia®) 10 µg x 1 efter 14 dage stigende 20 µg x 1 s.c. dagligt. Dulaglutid (Trulicity®) 0,75-1,5 mg s.c. ugentlig. Ved behandlingssvigt (HbA1c faldet <5 mmol/mol (0,5 %) indenfor 6 måneder) og/eller manglende væggtab, bør behandlingen seponeres.

Liraglutid anbefales indtil videre, se det generelle afsnit ovenfor.

Kombinationspræparater: Insulin degludec/liraglutid (Xultophy®) initialt 10 dosistrin (10 IE/0,36 mg) s.c. dagligt eller insulin glaglin/lixisenatid (Suliqua®) initialt 10 dosistrin (10 IE/3,3-5 mikrogram) s.c. dagligt.

Fordele: Hurtig effekt, væggtab, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi (kun induceret af evt. igangværende SU, repaglinid eller insulin). Lixisenatid og Exenatid (Bydureon®) er kardiovaskulært sikre, mens der for liraglutid er vist en gunstig effekt på kardiovaskulær risiko og mortaliteten hos type 2 diabetes patienter med kendt hjertekarsygdom. Der er en mulig gunstig effekt på progressionen af albuminuri. Kan anvendes ved svært nedsat nyrefunktion ned til dialysegrænsen (liraglutid).

Ulemper: Skal tages subkutant, kvalme og opkastninger især i starten, begrænset erfaringsgrundlag især ved langtidsbehandling. Dyr behandling. En mistanke om en øget risiko for pancreatitis og pancreascancer er blevet afkræftet, men det bør ikke anvendes ved tidligere akut pancreatitis.

Tilskud: Klausuleret

Glitazoner

Pioglitazon (Actos®) 15-45 mg x 1 kan anvendes i udvalgte tilfælde med svær insulinresistens. Pioglitazon har desuden effekt på nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), og bør (hvis ikke kontraindiceret) overvejes som tillæg til metformin til behandling af type 2 diabetes patienter med NASH. Det er dog foreløbig uklart om pioglitazon forebygger udvikling af levercirrose. Er ikke umiddelbart indiceret ved steatosis hepatis.

Kombinationspræparater: alogliptin/pioglitazon (Inclesync®) (12,5 mg/30 mg, 12,5 mg/45 mg 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg)

Fordele: Effekten på hyperglykæmien holder muligvis længere end ved metformin og SU, effekt på abdominal fedme. Mulig gunstig effekt på kardiovaskulær risiko hos type 2 diabetes patienter med makrovaskulær sygdom. Muligvis mindre risiko for AKS og apopleksi hos patienter med svær insulinresistens og tidligere apopleksi eller TCI.

Ulemper: Vægtstigning, væskeretention med øget risiko for forværring af hjertheinsufficiens. Kardiovaskulær sikkerhed ikke undersøgt. Fordoblet risiko for frakturer hos kvinder.

Tilskud: Enkelttilskud skal søges

Insulin

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes kan være indiceret, når sygdommen konstateres eller på et hvilket som helst andet tidspunkt i sygdomsforløbet. I Danmark er omkring 50 % af type 2 diabetes patienter i insulinbehandling 12 år efter diagnostidspunktet.

Hvis insulinbehandlingen startes ved debut, enten på grund af svær hyperglykæmi med symptomer, anden lidelse der umuliggør anden farmakologisk behandling eller tvivl om diagnosen (type 1 eller sekundær diabetes), kan behandlingen evt. senere seponeres og erstattes af anden behandling, når situationen er afklaret.

Grundlæggende om insulin og insulinbehandling

Insulin inddeles i

Korttidsvirkende insulin: Humant: Actrapid®, Humulin® Regular, Insuman® Rapid. Analoger: Novorapid®, Apidra®, Humalog®, Fiasp®

Intermediært virkende insulin: Isophaninsulin (humant): Insulatard®, Humulin® NPH, Insuman® Basal

Langtidsvirkende insulin (analoger): Insulin glargin 100 (Lantus®, Abasaglar®), insulin detemir, (Levemir®), insulin glargin 300 (Tuojeo®), insulin degludec (Tresiba®)

Blandingsinsulin: Insulin aspart (30/50%) + insulin aspart protamin (70/50%) (NovoMix®30 og NovoMix®50), HumalogMix®25

Disse kan indgå i forskellige insulinregimer, hvoraf de 3 nedenfor er de hyppigst anvendte ved type 2 diabetes.

- basalinsulin behandling, dvs. intermediært eller langtidsvirkende insulin, der gives 1-2 gange i døgnet:
- basal/bolus insulin behandling, dvs. langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet + hurtigvirkende insulin til et eller flere måltider – i alt 3 – 5 injektioner per døgnet.
- blandingsinsulin, der gives til et eller flere måltider, dvs. 1 – 3 gange i døgnet

En del af de insulinbehandlede patienter med type 2 diabetes vil med tiden få behov for både intermediært/langtids-virkende insulin og hurtigtvirkende insulin – enten som blandingsinsulin 1-3 gange dagligt eller som basal intermediært/langsamt virkende og hurtigtvirkende til måltiderne (basal/bolus). Valg af regime afhænger af det fastlagte behandlingsmål, forventet kompliance (ikke alene med behandling, men også med monitorering inkl. hjemmemåling af blodglukose) og eventuelt et estimat for betacellefunktionen, idet bevaret betacelle funktion (høj C-peptid) taler for, at patienten ikke har behov for hurtigtvirkende insulin.

Nedenfor er givet praktiske anvisninger på valg af insulinregime og titreringsalgoritmer.

Insulinbehandling – kombinationsmuligheder med andre antidiabetika

- Både normalvægtige og overvægtige bør fortsætte behandlingen med metformin ved start af insulin, da det nedsætter det absolutte insulinbehov og risikoen for vægtøgning. Kombinationsbehandlingen bevirker, at insulinbehovet er op til 25 % mindre end ved insulin i monoterapi. Dette medfører en lidt lavere risiko for hypoglykæmi.
- Insulin og GLP-1-RA kan kombineres hos overvægtige med vedvarende utilfredsstillende HbA1c og/eller hyppige hypoglykæmiske episoder. Hvis insulinbehandlingen suppleres med GLP-1-RA bør insulindosis som hovedregel reduceres, hvis HbA1c er under ca. 60 mmol/mol og man skal være opmærksom på hypoglykæmi.
- DPP-4-hæmmere, glitazoner og/eller SGLT-2-hæmmere kan eventuelt fortsættes.
- Kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og insulinbehandling frarådes som hovedregel på grund af risikoen for hypoglykæmi.

Hvilken insulin type og hvilket behandlingsregime?

Ved start på insulinbehandling ved T2DM anbefales intermediært-virkende insulin (NPH) eller langtidsvirkende insulin analog administreret 1 gang dagligt. Især hvis der anvendes intermediært virkende, er det ofte nødvendigt at øge til 2 daglige injektioner. Basalinsulin 1-2 gange daglig er et forholdsvist sikkert og simpelt regime med relativt lille risiko for hypoglykæmi. Mange patienter vil kunne opnå og fastholde behandlingsmålet på dette regime.

Start:

Intermediært eller langtidsvirkende x 1, nat eller morgen

Øg evt. til:

Intermediært eller langtidsvirkende x 2, morgen og aften

Intensivering:

- Tillæg af hurtigtvirkende/ultrahurtigt virkende insulin x 1-3 (principper som ved type 1 diabetes) eller blandingsinsulin x 1-3

Efter valg af behandlingsregime bør dette principielt udnyttes til bunds – dvs. at behandlingen intensiveres med det valgte regime så længe det individuelle behandlingsmål ikke er opfyldt (eller kan vedligeholdes) – indtil man støder på vanskeligheder, der gør det rimeligt at skifte til andet behandlingsregime. Det kunne være hypoglykæmi og/eller vedvarende for høje postprandiale glukose stigninger.

Insulindosis optitreres baseret på måling af præprandiale glukoseværdier morgen og aften ud fra princippet om "Fix Fasting First". Såfremt behandlingsmålet ikke nås herved, kan der suppleres med målinger af postprandiale glukose målinger (1½ - 2 timer efter måltiderne) til vurdering af den postprandiale blodglukose stigning. Dette vil afklare om der bør suppleres med hurtigt virkende måltidsinsulin.

Hvordan startes og titreres behandlingen i praksis med insulin ved type 2-diabetes?

- Brug tid på rådgivning om motion og kost, så risiko for vægtøgning minimeres og insulinsensitiviteten øges.
- Patienten kontakter kommunen med henblik på at få tilskud til blodglukoseapparat, strimler og nåle.
- Oplær patient i hjemmemåling af blodglukose og demonstrer injektionsteknik. Se klinisk retningslinje: (<http://www.cfkr.dk/media/353355/Injektion%20af%20insulin%20til%20voksne%20med%20diabetes.pdf>)
- Informer om forebyggelse af, symptomer på og håndtering af hypoglykæmi.
- Fastlæg behandlingsmålet sammen med patienten. Stil om muligt mod HbA1c <53 mmol/mol. Vær mindre ambitiøs hos patienter med langvarig dysreguleret diabetes, især hvis de har kendt iskæmisk hjertesygdom. Ved godt respons på insulinbehandling er et optimalt mål hos disse patienter HbA1c på 53 mmol/mol under forudsætning af, at der ikke

er væsentlige hypoglykæmiske gener. Hos patienter der responderer dårligt på insulin og hos svækkede patienter er målet symptomfrihed.

- Fortsæt metformin behandlingen, og seponer som hovedregel sulfonylurinstof, og evt. pioglitazon og DPP-4-hæmmer, men se i øvrigt ovenfor.
- Planlæg titreringsforløbet. Stil efter at nå behandlingsmålet efter 3 måneder.
- Undervejs sikres, at optitreringen af insulin ikke ledsages af en gradvis øgning af kalorieindtaget og dermed vægt.
- Mange patienter kan i samarbejde med læge eller diabetessygeplejerske selv lære at varetage titrereringen med insulin.

Behandling med basalinsulin - hvornår og hvordan?

Traditionelt har man anbefalet at starte med basalinsulin til sengetid, men det kan også gives om morgenen, især hvis der anvendes langtidsvirkende analog.

- Plasmaglukose målt før morgenmaden og evt. før aftensmaden anvendes til titrering af dosis
- Start med at give 10 IE insulin morgen eller til sengetid.
- Patienten ses (eller der tages telefonisk kontakt) dagen efter første injektion og derefter hver 3.-7. dag (afhængig af insulintypen), indtil målet for hjemmeblodglukose er nået.

Præprandielle glukoseværdier måles dagligt af patienten i 3-5 dage før dosisjustering:

>12 mmol/l	+ 8 IE
10-12 mmol/l	+ 6 IE
8-10 mmol/l	+ 4 IE
6-8 mmol/l	+ 2 IE
4-6 mmol/l	uændret
<4 mmol/l	- 2 IE

- Når dosis af human NPH insulin overstiger 30 - 40 IE overvejes opdeling i 2 doser – én morgen og én aften. Det er som hovedregel ikke nødvendig med langsomt virkende insulinanaloger.
- Ved enkeltdoser på over 40 – 50 IE overvejes en fordeling på flere injektionssteder, således at der ikke gives mere end 40 - 50 IE per injektion.
- Hvis målet for HbA1c ikke opnås efter 3-6 måneder, måles postprandiale blodglukoser 1½-2 timer efter morgen og aftensmåltidet, og der overvejes skift til andet insulinregime eller kombination med anden stofgruppe.

- Ved hypoglykæmi skal man afklare årsagen, idet det kan dreje sig om for høj dosis, for ambitiøst behandlingsmål, behov for deling af dosis, behov for at flytte dosis fra aften til morgen, injektionsinfiltrater (lipohypertrofi) m.m.

Hvordan titreres basal/bolus regimet ved overgang fra basalinsulin eller blandingsinsulin?

- I titreringsfasen anbefales måling af glukoseværdier før de tre hovedmåltider eller før morgenmad og 1½-2 timer efter morgen- og aftensmåltidet.
- Start med samme døgndosis som blev givet ved det tidligere insulinregime. Giv 50 % af denne dosis som intermedært eller langsomt virkende insulin – enten som én injektion til natten eller morgenen eller eventuelt som to lige store doser fordelt på morgen og aften. Fordel de resterende 50 % på følgende måde: 20 % – 10 % – 20 % før henholdsvis morgen-, frokost- og aftensmåltidet.
- Det er hensigtsmæssigt at titrere basal insulin dosis først ("Fix Fasting First") – og herefter titrere måltidsinsulin, evt. ved hjælp af postprandiale glukosemålinger.
- Juster måltidsdosis på baggrund af glukoseværdier målt efter 1½-2 timer eller før efterfølgende måltid.

Overgang fra basalinsulin til blandingsinsulin

- Start med samme døgndosis fordelt på 1-2 doser, til morgen-, aftensmåltidet eller fordelt på begge vejledt af målte glukoseværdier.
- Juster dosis efter både præ- og postprandiale glukoseværdier indtil tilsigtet kontrol.

3. valg eller supplerende behandling:

Er HbA1c vedvarende utilfredsstillende og er mulighederne for yderligere livsstilændring udtømte eller ikke realistiske, overvejes 3. valg eller supplerende behandling til metformin og 2. valget (figur 1B). Ved samme lejlighed bør behandlingsmålet evt. revideres.

Hvis patienten har klinisk hjertekarsygdom, bør dette, som tidligere anført og diskuteret nedenfor, være en SGLT-2-hæmmer eller en GLP-1-RA.

Ud over dette mangler vi evidens og egenskaber hos patienten inklusive præferencer og lægemidlets egenskaber og pris er afgørende som ved 2. valget. Man skal dog være opmærksom på følgende:

- Vælges insulinbehandling, bør metformin fortsættes, se ovenfor.
- Insulin og sulfonylurinstof/repaglinid bør ikke kombineres
- Insulin og pioglitazon kombinationsbehandling er en specialistopgave
- DPP-4-hæmmer og GLP-1-RA bør ikke anvendes samtidigt
- Tillægges SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA behandling med sulfonylurinstof eller insulin bør dosis af disse eventuelt reduceres indtil der er overblik over effekten, især hvis HbA1c er <70 mmol/mol.

3. valget kan også være et behandlingsskift (figur 1B):

- Sulfonylurinstof ændres til basalinsulin
- Basalinsulin ændres til blandingsinsulin gange 1-3
- DPP-4-hæmmer ændres til GLP-1-RA

- Man vælger en anden kombinationsmulighed, f.eks. metformin og insulin

Den praktiserende læge bør på dette stadium og især ved overvejelser om intensiveret behandling (nedenfor) søge endokrinologisk speciallægerådgivning vedrørende plan og opfølgning, evt. henvisning til diabetesambulatorium.

Figur 1B. 3. supplerende valg og intensiveret farmakologisk behandling af type 2 diabetes

Anvend en SGLT-2-hæmmer* eller GLP-1-receptor agonisten liraglutid som 3. supplerende valg og i intensiveret behandling ved klinisk hjertekarsygdom

3. VALG, Supplerende behandling

	Livsstilsændring og metformin					
Ved 2. valg:	DPP4-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basalinsulin	Pioglitazon
Tillæg:	Sulfonyl-urinstof	DPP4-hæmmer	DPP4-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	SGLT-2-hæmmer	Sulfonyl-urinstof
eller	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	GLP-1-RA	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	DPP4-hæmmer
eller	Basalinsulin	SGLT-2-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	Basalinsulin	Basal/Bolus insulin	GLP-1-RA
eller			Basalinsulin			SGLT-2-hæmmer
eller skift til:	GLP-1-RA	Basalinsulin			Blandings-insulin	

Intensiveret behandling

	Livsstilsændring og metformin			
Tillæg:	Sulfonylurinstof	GLP-1-RA	SGLT-2-hæmmer	Basalinsulin
og	SGLT-2-hæmmer	SGLT-2-hæmmer	Pioglitazon	Basal/Bolus insulin
og	DPP4-hæmmer	Basalinsulin	DPP4-hæmmer	
og/eller [#]	GLP-1-RA		GLP-1-RA	
Præference	Ikke insulin	Ønsket vægttab	Ingen hypoglykæmi risiko	Nedsat betacelle funktion

*Ud fra den foreliggende evidens maj 2018, bør empagliflozin foretrækkes

[#]DPP4-hæmmer og GLP-1-RA bør ikke anvendes samtidigt

Intensiveret behandling:

De hyppigst anvendte kombinationer er følgende (Figur 1B):

- **Metformin, basal insulin suppleret med hurtigt virkende bolusinsulin til 1-3 af hovedmåltiderne.** Dosis af bolusinsulin kan – som ved type 1 diabetes - være fast eller fastlægges efter patientens glukosemålinger og mængden af kulhydrat til måltidet.

- **Metformin, GLP-1-RA og basal insulin, evt. suppleret med SGLT-2-hæmmer.** Det vil ofte blive behandlingen hos den svært overvægtige, der vedvarende er utilfredsstillende kontrolleret. Supplement med bolus insulin kan være nødvendig, selvom det vanskeliggør vægttab.
- **Metformin, sulfonylurinstof, GLP-1-RA og SGLT-2-hæmmer.** Det vil mange gange være en midlertidig behandling, idet sulfonylurinstof ofte må udskiftes med insulin. En del patienter ønsker ikke insulinbehandling.
- **Metformin, GLP-1-RA, SGLT-2-hæmmer og evt. pioglitazone.** Foretrækkes typisk af personer med specielle erhverv, hvor øget risiko for hypoglykæmi er u hensigtsmæssig eller anvendelsen af sulfonylurinstof og insulin ikke er tilladt.

Specielle patientgrupper

Type 2 diabetes og hjertekarsygdom

Afhængig af hvilken population man undersøger, er prævalensen af hjertesvigt eller hjertekarsygdom 10-30 % blandt personer med type 2 diabetes. Omvendt har mere end halvdelen af personer med eksempelvis blodprop i hjertet enten diabetes eller HbA1c lige under grænseværdien for diabetes (42-47 mmol/mol).

Som tidligere omtalt er formålet med den farmakologiske behandling af type 2 diabetes, ud over symptomfrihed, at forebygge mikro- og makrovaskulære komplikationer, herunder hjertekarsygdom og hjertesvigt.

Glukosesænkende behandling

Sammenlignet med ukompliceret type 2 diabetes, anbefales generelt et lidt højere HbA1c-mål (<53-58 mmol/mol) ved kompliceret sygdom, herunder hjertekarsygdom.

Metformin er 1. valg af farmakologisk behandling.

For type 2 diabetespatienter med kendt hjertekarsygdom er der evidens for, at et tillæg af SGLT-2-hæmmeren empagliflozin til den glukosesænkende behandling af type 2-diabetes-patienter er ledsaget af en reduktion i kardiovaskulære hændelser, dødelighed (total og kardiovaskulær) samt har en gunstig effekt på hospitalisering på grund af hjerteinsufficiens (44). Behandlingen med empagliflozin eller placebo blev typisk lagt oven på metformin og sulfonylurinstof eller metformin og insulin. Et tilsvarende studie af SGLT-2-hæmmeren canagliflozin viste reduktion af det sammensatte kardiovaskulære endepunkt og hjerteinsufficiens, men ikke af dødeligheden sammenlignet med placebo (45). Der er desuden holdepunkter for at den 3. markedsførte SGLT-2-hæmmer, dapagliflozin også kan være ledsaget af en reduceret kardiovaskulær risiko (95, 96), men endelig afklaring af dette afventes.

I to andre store randomiserede studier er det i tilsvarende populationer (kendt hjertekarsygdom, kendt kronisk nyresygdom eller meget høj kardiovaskulær risiko) med stort set tilsvarende antihyperglykæmisk behandling vist, at tillæg af GLP-1 receptor antagonisterne (GLP-1-RA) liraglutid (46) eller semaglutid (92) (endnu ikke markedsført) sammenlignet med placebo medførte

en signifikant reduktion i kardiovaskulære hændelser sammenlignet med placebo. For liraglutid sås tillige en reduktion i den kardiovaskulære og totale dødelighed.

De observerede positive effekter i disse studier er betydelige, idet *Number Needed to Treat* for at forhindre en kardiovaskulær hændelse er 44-63 ved 2 til 3,8 års behandling, og der var effekt på mortalitet i 2 af studierne (44, 46).

Hvorvidt det drejer det sig om gunstige egenskaber specifikke for de enkelte lægemidler, eller om det er klasseeffekter, er ikke endelig afklaret. For SGLT-2-hæmmerne taler de foreliggende studier (44, 45), en meta-analyse (105) samt registerbaserede studier for (95, 96), at det er en klasseeffekt, men der mangler som anført data for dapagliflozin.

Vedrørende GLP-1-RA er der effekt af to forskellige GLP-1-RA (liraglutide og semaglutide), mens der ikke er fundet effekt af tillæg af lixisenatid på den kardiovaskulære risiko efter myokardieinfarkt (106) og af exenatid i en gruppe af patienter med eller uden hjertekarsygdom (93). For GLP-1-RA er det således mere usikkert, om der er tale om en klasseeffekt.

Hvornår man bør vælge en SGLT-2-hæmmer, en GLP-1-RA eller måske begge er heller ikke afklaret. Kombinationen er kun undersøgt i korte studier med effekt på glukose, blodtryk og vægt. Ved hjerteinsufficiens, synes SGLT-2-hæmmerne at være et logisk valg, givet den natriuretiske effekt, men dette er ikke evidensbaseret.

Endelige er det uafklaret, om der er effekt af disse lægemidler på den kardiovaskulære risiko hos patienter *uden* kendt hjertekarsygdom. Dette bliver undersøgt i igangværende studier.

Det skal fortsat understreges, at behandlingen med metformin og muligvis også pioglitazon kan være ledsaget af en reduceret kardiovaskulær risiko.

*Ud fra den foreliggende evidens og disse overvejelser anbefales, at man **overvejer** (svag anbefaling) tillæg af enten en SGLT-2-hæmmer (empagliflozin foretrækkes) eller en GLP-1-RA (liraglutid foretrækkes) til 2. valget i den glukosesænkende behandling hos patienter med etableret hjertekarsygdom, og det anbefales at **ét af disse lægemidler gives** (stærk anbefaling) ved 3. supplerende valg/intensiveret behandling.*

Basis for den glukosesænkende behandling bør fortsat være metformin.

Anden farmakologisk behandling og kontrol

Vedrørende behandlingen af hypertension og lipider samt antitrombotisk behandling henvises til de indledende afsnit. Blodtryk kontrolleres ved hvert besøg, lipider årligt.

EKG anbefales ikke som led i årskontrol som f.eks. fodstatus med henblik på arteriel insufficiens, men anbefales ved debut, ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens eller ved uregelmæssig hjerteaktion.

Der udspørges systematisk efter symptomer på iskæmisk hjertesygdom eller hjerteinsufficiens. Vigtigst er åndenød eller ubehag i brystet, men man skal være opmærksom på at symptomerne kan være atypiske.

Patienterne henvises til kardiologisk udredning på mindste mistanke. Der er ingen evidens for effekten af screening af asymptomatiske patienter.

Behandlingen af arteriel insufficiens, apopleksi/TCl, iskæmisk hjertesygdom og hjertesvigt ved type 2 diabetes følger vanlige retningslinjer.

Ud over storkarssygdom i koronarkarrene, ses i nogle tilfælde stenoser i de små perifere kar (småkarsygdom), som ikke er tilgængelige for invasiv behandling. Ellers følger den invasive behandling de generelle retningslinjer (www.cardio.dk/NBV). Ved flerkarssygdom og komplekse

læsioner foretrækkes oftere CABG ved diabetes, mens PCI med medicinafgivende stents anvendes til ved et- og to-karssygdom samt til symptomatisk behandling.

Type 2 diabetes og nedsat nyrefunktion

Behandling af hyperglykæmien

Størsteparten af de perorale glukosesænkende lægemidler udskilles i nyrene. Aftagende nyrefunktion vil derfor have betydning for præparatvalget.

Som det fremgår af tabel 1 er valgmulighederne begrænsede ved svær nedsat nyrefunktion, men til gengæld mangler der god evidens for, at et forsøg på nær-normalisering af glukoseniveauet under ca. 65 mmol/mol er af prognostisk betydning (107). Kun ADVANCE studiet taler for at stram glykæmisk kontrol reducerer risikoen for nyresvigt. Indikation for og valg af glukosesænkende behandling skal derfor afbalanceres overfor risikoen for hypoglykæmi (insulin eller beta-celle stimulerende midler) (107).

Det er nylig vist at behandling med SGLT-2-hæmmerne empagliflozin og canagliflozin reducerer risikoen for progression af albuminuri og nefropati (45, 97). Det var imidlertid kun et sekundært endepunkt i disse studier; men det var interessant, at effekten var til stede uanset eGFR og således også ved eGFR 30-60 ml/min på trods SGLT-2-hæmmerens svigtende glukosesænkende effekt ved eGFR <45 ml/min (97).

Som et sekundært endepunkt i LEADER studiet (93) er det desuden vist, at behandlingen med liraglutid var ledsaget af en 25% lavere risiko for udvikling af nefropati hos type 2 diabetespatienter med hjertekarsygdom eller meget høj risiko for dette, inklusive forhøjet albuminuri.

Tabel 1. Valg af glukosesænkende lægemidler ved nedsat nyrefunktion

	Nedsat nyrefunktion Estimeret GFR 30-60 ml/min	Svært nedsat nyrefunktion Estimeret GFR mindre end 30 ml/min
Metformin	Reduceret dosis, pause ved akut sygdom	Må ikke anvendes
Sulfonylurinstof	Forsigtighed*, nedsat dosis	Må ikke anvendes
Repaglinid	Forsigtighed*	Forsigtighed*
SGLT-2-hæmmer	Tvivlsom effekt på glukoseniveau ved GFR <45 ml/min	Bør ikke anvendes
DPP-4-hæmmer - Linagliptin - Øvrige	Kan anvendes - Fuld dosis - Reduceret dosis efter eGFR	Kan anvendes - Fuld dosis - Reduceret dosis efter eGFR
GLP-1-receptor agonist	Kan anvendes	Kan anvendes**, dog ikke ved dialyse
Pioglitazon	Kan anvendes	Kan anvendes, dog ikke ved dialyse
Alle insulin typer	Kan anvendes	Kan anvendes, dosis bør justeres/reduceres ved faldende nyrefunktion

*hypoglykæmi risiko, **liraglutid

Anden farmakologisk behandling

Evidensen for den nyrebeskyttende effekt af den antihypertensive behandlingen er omtalt tidligere. Der er evidens for, at stram blodtryksskontrol (BT <130/80) er nyrebeskyttende og at 1. valget af lægemiddel ved både hypertension og/eller nefropati bør være en ARB eller en ACE-hæmmer. Blodtrykket skal registreres ved alle kontakter og hjemmeblodtryksmåling anbefales. Nyrefunktion og elektrolytter skal monitoreres årligt eller hyppigere. Ved aftagende nyrefunktion skal man være opmærksom på risikoen for hyperkaliæmi og væskeretension, og der vil være indikation for en løbende justering af den antihypertensive og diuretiske behandling.

Der er evidens for, at statiner reducerer den kardiovaskulære risiko ned til dialysegrænsen, og anbefalingen er derfor, at man opretholder igangværende behandling, men ikke starter ny statin behandling ved terminal nyresvigt (108). Atorvastatin eller simvastatin i moderate doser anbefales.

Visitation

Patienter med type 2 diabetes og diabetisk nefropati (makroalbuminuri) bør som hovedregel følges i diabetesambulatorium (Endocrinology.dk/NBV). I nogle tilfælde – og især ved mangeårig hypertension – vil nefropatien være en komplikation til hypertensionen eller af blandet genese. Hvad angår nyrefunktionen bedømt ved eGFR, kan årsagen til nedsat funktion være multifaktoriel, især hos ældre.

Henvielse til nefrologisk vurdering og eventuel behandling bør overvejes når eGFR <45 ml/min og konkurrerende faktorer/lidelser er elimineret; eller hvis der er et hastigt fald i nyrefunktionen eller hastigt stigende albuminuri. Det gælder især hvis der tillige er *nefrogen anæmi* (konkurrerende årsager udelukkes) eller *renal osteodystrofi* (109), som behandles i nefrologisk afdeling.

Type 2 diabetes hos ældre og svækkede.

Type 2 diabetes er hyppig hos ældre og svækkede. Disse patienter kræver særlig opmærksomhed. Behandlingsmål og –metoder vil ofte skulle ændres med stigende alder eller tiltagende svækkelse.

Høj kronologisk alder i sig selv giver ikke anledning til ændringer i principper for forebyggelse, diagnostik og behandling. Ældre og gamle diabetespatienter, der ikke har behov for støtte til daglige aktiviteter eller betydende funktionssvigt, kan følge de generelle retningslinjer for individualiseret omsorg og behandling.

Særlig for patienter, der på grund af fysisk eller mental svækkelse er i risiko for afhængighed af andre, faldtendens, nedsat mobilitet, væggtab, desorientering eller personlighedsændringer, bør retningslinjernes relevans overvejes nøje. Der vil ofte være behov for at ændre behandling, behandlingsmål og forventning til selvinddragelse i behandlingen. Svigtende egenomsorg kan øge behovet for hjælp og støtte fra pårørende og plejepersonale. Dette kræver et velfungerende samarbejde mellem de ansvarlige i sundhedstrekanten. For patienter, der nærmer sig livets afslutning, vil symptomlindring ofte være det primære mål, hvorfor der ofte vil være brug for yderligere ændringer i behandlingen.

Vedrørende ernæring og fysisk aktivitet:

Vurdér:

- Er der tilstrækkeligt væskeindtag så dehydrering undgås?

- Er tyggefunktion, appetit og adgangen til mad tilstrækkelig, og er der behov for proteinholdige tilskud eller højeenergtilskud?
- Ved sondeernæring er der ofte store udsving i glukoseniveauer, der ofte kræver justering af den glukosesænkende behandling.
- Er der mulighed for tilpasset fysisk aktivitet?

Vedrørende glukosesænkende behandling:

Vurdér:

- Behandlingsmål for HbA1c er typisk 53-70 mmol/mol, hos nogle blot symptomfrihed efter en individuel vurdering.
- Er der behov for justering af behandlingen iht. behandlingsmålet?
- Giver den medicinske behandling øget risiko for hypoglykæmi? Sulfonylurinstoffer (nogle mere end andre) og insulinregimer med hurtigtvirkende komponenter øger risikoen.
- Vær opmærksom på manglende erfaring med behandling med repaglinid og dapagliflozin hos ældre over 75 år, manglende erfaring med linagliptin over 80 år og med empagliflozin over 85 år.
- Giver den medicinske behandling øget risiko for kvalme og andre gastrointestinale bivirkninger? Metformin og GLP-1-RA kan øge risikoen.
- Giver nyrefunktionen anledning til ændringer i behandlingen?
- Er doseringsregimet for den medicinske behandling simplificeret så godt som muligt? Engangsdoserede præparater er at foretrække.
- Har eventuelt plejepersonale adgang til glukagon-behandling ved hypoglykæmi?

Vedrørende blodtryksbehandling:

Vurdér:

- Behandlingsmål for BT bør være 140/85 og ved øget faldrisiko 150/90.
- Er der behov for justering af behandlingen iht. dette?
- Giver den medicinske behandling øget risiko for dehydrering og nyresvigt? Se afsnit om blodtryksbehandling.

Vedrørende behandling af dyslipidæmi:

Vurdér:

- Behandlingsmålet relevant?
- Er der muskulære bivirkninger ved statinbehandling?
- Undgå fibrat-statin kombinationsbehandling.

Type 2 diabetes og fedmekirurgi

De to primære fedmekirurgiske indgreb som tilbydes i Danmark er Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB) og Sleeve gastrektomi (SG) (110).

Ved begge indgreb opnås relativt store og blivende vægttab, med en gennemsnitlig reduktion på omkring 20-40 % af udgangsvægten, hvilket svarer til et absolut vægttab på omkring 25-50 kg,

hvor størrelse af væggtabet i absolut kg i det væsentligste er relateret til udgangsvægten. Af de to kirurgiske metoder er effekten af RYGB bedst dokumenteret, og for hvilken der foreligger postoperativ opfølgning efter mere end 15 år (111, 112).

I Danmark kan patienter med type 2 diabetes henvises til vurdering om egnethed til fedmekirurgi, hvis de har et BMI >35 kg/m² (113).

I randomiserede studier med opfølgning i op til 5 år efter RYGB eller SG, hvori man har sammenlignet intensiv non-farmakologisk plus intensiv farmakologisk behandling af både diabetes og svær overvægt med fedmekirurgisk behandling (RYGB og SG), er der ud over et signifikant større væggtab også fundet en klar forbedring af HbA1c (2 % vs. 0,5 %) (110). Ud over forbedringen i den glykæmiske kontrol er der også fundet diabetes remission hos 30-63 % af de patienter, som har gennemgået et fedmekirurgisk indgreb (111, 114). Langtidsdata (> 5 år) hos patienter som har gennemgået RYGB, viser dog at 35-50 % af de patienter, som har haft remission, på et senere tidspunkt vil få behov for farmakologisk behandling af deres type 2 diabetes, men den gennemsnitlige tid i diabetes remission hos disse er 8,3 år (111).

Forbedringen i den glykæmiske regulation eller remission af type 2 diabetes menes at ske som en følge af selve væggtabet kombineret med ændringerne i de anatomiske forhold i mavetarmkanalen, hvor specielt tarmhormoner som f.eks. GLP-1 spiller en central rolle (115). Forhold som lang diabetes varighed (>8 år), behandling med insulin og dårlig præoperativ diabeteskontrol er forbundet med nedsat chance for diabetes remission og større risiko for recidiv efter en opnået remission (111).

Graviditet og prægestationel rådgivning

Antallet af gravide med type 2 diabetes var i 2016 på landsplan ca. 150, et tal man forventer, vil stige i de kommende år. For at reducere risikoen for medfødte misdannelser og fødselskomplikationer, er det vigtigt at kvinden er optimalt reguleret allerede før graviditeten.

En graviditet bør derfor planlægges således at HbA1c er under 53 mmol/mol inden graviditeten og den glukosesænkende behandling bør omlægges til insulin senest ved opnået graviditet.

Depotformuleringer af GLP-1-RA bør seponeres mindst 3 måneder før planlagt graviditet.

Humane insulintyper, hurtigt virkende analoger, blandingsinsulin og insulin detemir kan anvendes til gravide. Der er ikke set skadelige virkninger af eksponering for insulin glargin, men erfaringerne er begrænsede, og det gælder også insulin degludec.

Under graviditeten anbefales blodsukker 4-5,5 mmol/l før måltider og 4-7 efter måltider, samt at HbA1c er under 48 mmol/mol de første 20 uger og HbA1c under 38 mmol/mol de sidste 20 uger.

Tilstedeværelse af retinopati, nefropati og/eller hypertension skal opspores og evt. behandles inden graviditeten. Der bør foreligge en øjenbaggrundsscreening, urin albumin/kreatinin ratio, blodtryk, estimeret GFR og TSH indenfor de sidste 6 måneder.

Det er vigtigt at gennemgå den øvrige medicin og vurdere om det er godkendt til graviditet. Således bør statin- behandling stoppes og en evt. antihypertensiv behandling omlægges til methyldopa, nifedipin eller labetalol, senest når graviditeten er erkendt.

Udover den medicinske behandling er vægten før og vægtstigningen under graviditet også af betydning. Er kvinden normalvægtig inden graviditeten (BMI <25 kg/m²) anbefales en samlet vægtstigning på 10-15 kg. Ved BMI 25-30 kg/m² anbefales en samlet vægtstigning på 5-8 kg og ved svær overvægt med BMI > 30 kg/m² en samlet vægtstigning på 0-5 kg.

Alle gravide med diabetes skal henvises til et af de 4 landsdelscentre i København, Odense, Aalborg og Århus.

Medicin-induceret diabetes

Behandlingen med en række lægemidler er via forskellige mekanismer associeret med en øget risiko for udvikling af diabetes, især hos disponerede. Behandlingen af HIV med protease hæmmere er ledsaget af udvikling af insulinresistens og høj incidens af diabetes. En række psykofarmaka kan medføre vægtstigning, udvikling af metabolisk syndrom og dermed øget risiko for diabetes. Langt det største problem gælder antipsykotika, især clozapin og olanzapin samt ældre 1. generations antipsykotika. Behandlingen er sammen med grundmorbus associeret med et betydeligt tab af leveår hos især skizofrene patienter. Behandling med de anførte lægemidler ses ind i mellem ledsaget af tegn til en direkte effekt på betacellefunktionen uafhængig af vægtøgning. Det er derfor hensigtsmæssigt at vælge antipsykotika med en neutral metabolisk profil jf. nye rekommandationer hos patienter med type 2 diabetes. Tilsvarende anbefales glukosesænkende lægemidler, som ikke er ledsaget af vægtstigning til skizofrene patienter med diabetes. Behandling med tiazid diuretika er ledsaget af en lille reduktion i insulinrespons, men det er ikke et problem i praksis. Behandling med statiner øger risikoen for diabetes svarende til 2 ekstra tilfælde per 1000 patientår, men samtidig forebygges 6,5 kardiovaskulære hændelser, så fordelene er væsentlig større end ulemperne.

Den diabetogene effekt af glukokortikoider er imidlertid kvantitativt langt det største problem og er på flere måder en terapeutisk udfordring. Algoritmen for behandling af type 2 diabetes kan derfor kun delvis anvendes.

Eksessiv anvendelse af højpotente steroidkremer øger risikoen for diabetesudvikling og intraartikulær steroidinjektion påvirker glukosemetabolismen gennem uger. Der er desuden en association mellem lang tids brug af inhalationssteroid og diabetesudvikling.

Størst udfordring er dog langvarig (> 1 måned) systemiske steroidbehandling med høje doser (>30 mg prednisolon per dag). Den er ledsaget af øget fastende eller postprandial glukose (svarende til nedsat glukosetolerance) hos 32 % og diabetesudvikling bedømt ud fra faste plasma glukose mere end 7 eller postprandial mere end 11,1 mmol/l hos 19 % (116). Et andet problem er intermitterende højdosis steroidbehandling i forbindelse med cancer kemoterapi.

Mekanismen bag den diabetogene effekt er dels en øget insulinresistens (muskel, lever og fedtvæv) og en øget hepatisk glukoseproduktion. Indgift af høje steroiddoser hæmmer umiddelbart insulinsekretionen, men ved vedvarende indgift bliver insulinresistensen mest dominerende (117).

Effekten på glukosemetabolismen er delvis reversibel døgnet igennem og afhængig af det anvendte glukokortikoids farmakodynamiske egenskaber. Effekten på insulinresistensen er forsinket i forhold til serumkoncentrationen og topper ved det mest anvendte prednisolon efter 4-8

timer. Effekten når et minimum efter 12-16 timer. Anvendes f.eks. dexametason vil effektprofilen være anderledes.

Ved peroral prednisolonbehandling gives behandlingen typisk om morgenen, og glukoseniveauet følger derfor et typisk mønster med relativt lave glukoseværdier om morgenen, som stiger gradvist i løbet af dagen og forstærkes af måltiderne til en maksimal værdi midt på aftenen. Efterfølgende falder niveauet betydeligt natten igennem. Heri ligger den største terapeutiske udfordring, hvis og når der er behov for farmakologisk behandling.

Behandling

Steroid-induceret diabetes

Steroidinduceret diabetes kræver oftest behandling med perorale antidiabetika og/eller insulin. Der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser, der belyser effekten af forskellige behandlingsregimer, og de foreliggende anbefalinger er derfor ikke evidensbaserede, men fastlagt ved konsensus og ud fra effekten af steroid på glukoseniveauet. Der foreligger case-rapporter om god effekt af GLP-1-RA og effekt på steroids metaboliske virkninger hos personer uden diabetes.

Såfremt disponerede ikke-diabetes patienter starter prednisolon dosis større end 30 mg/dag, måles glukose dagligt fastende samt før og efter aftensmåltidet, så længe behandlingen pågår.

Ambulante patienter bør derfor lære hjemmeblodsuktermåling.

Hvis diabetes udvikles, kan man ikke forvente, at HbA1c ≥ 48 mmol/mol kan anvendes som diagnostisk kriterium. Man er nødt til at anvende faste BS $>7,0$ mmol/l målt 2 konsekutive dage eller postprandial glukose $>11,1$ mmol/l som kriterium.

På den anden side vil et HbA1c på 40-47 mmol/mol, som i forvejen er ledsaget af en øget risiko for diabetes, tale for at måle HbA1c ved starten på behandling med eksempelvis prednisolon ≥ 30 mg i mere end få dage eller ved en forventet langvarig behandling med moderate doser.

Ved udviklet diabetes er det vigtigt at tilbyde patienten foreløbige råd om ændringer i livsstilen og lægge en strategi for hurtig rehabilitering, hvis steroidbehandlingen skal være langvarig eller hvis man forventer, at diabetesen ikke vil remittere.

Strategien for en eventuel farmakologisk behandling afhænger af hvor høje glukoseværdierne er og hvor længe steroidbehandlingen skal pågå og i hvilke doser. Der kan ikke gives en fast algoritme for dette. En relativ indikation kan være faste glukose mellem 7 og 10 mmol/l eller postprandial glukose mellem 8 og 12 mmol/l, hvis steroid behandlingen skal være kortvarig, eller hvis ændringer i livsstilen forventes at kunne have effekt. Hvis glukoseniveauet er meget højt, søges rådgivning ved speciallæge i endokrinologisk afdeling med henblik på insulinbehandling og eventuel henvisning til hospital.

En DPP-4 hæmmer og/eller metformin kan være basisbehandlingen evt. suppleret med Gliclazid 60-120 mg mane eller repaglinid (Novonorm) til hovedmåltiderne. Sulfonylurinstoffer med lang halveringstid og aftendosis bør undgås på grund af risiko for natlig hypoglykæmi, og SU kan især være problematisk i forbindelse med seponering af steroidbehandlingen.

Alternativt gives udelukkende eller som supplement til basisbehandlingen p.n. hurtigt virkende insulin til hovedmåltiderne. Dosis bør da titreres efter måling af blodsukker 4 gange dagligt. Her

skal man være opmærksom på, at blodglukosen – modsat hvis der ikke gives steroid – oftest er lavest og insulinfølsomheden størst om morgenen, så et standard sliding-scale skema for p.n. hurtigtvirkende til hovedmåltiderne skal modificeres.

Ved behov for fast insulin, er virkningsprofilen af human NPH insulin om morgenen hensigtsmæssig kombineret med hurtigtvirkende til frokost og aften. Alternativt kan man vælge en langsomvirkende analog morgen kombineret med måltidsinsulin eller en blandingsinsulin (f.eks. NovoMix 30 eller NovoMix 50) givet til frokost, suppleret med p.n. hurtigtvirkende insulin morgen og aften efter glukoseværdierne.

Udvikling af diabetes under steroidbehandling gør patienten disponeret for senere udvikling af diabetes, hvis sygdommen remitterer efter ophørt steroid. Der bør derfor efterfølgende screenes årligt for diabetes med HbA1c.

Diabetespatienter i steroidbehandling

Patienter med type 2 diabetes, der påbegynder systemisk steroidbehandling eller f.eks. modtager steroidinjektion, bør monitorere blodglukose tæt – mindst 2 gange dagligt (eventuelt via hjemmesygeplejerske).

Tærsklen for og graden af intensivning af behandlingen vil afhænge af eventuelle hyperglykæmiske symptomer, graden af hyperglykæmi og forløbet af steroidbehandlingen.

- Diætbehandlede patienter behandles som anført ovenfor.
- Ikke-insulin behandlede patienter med type 2 diabetes, starter insulin som beskrevet ovenfor.
- Insulin-behandlede patienter bør øge insulindosis afhængig af glukose-målingerne. Der er ofte behov for en dosisøgning på 40 % og/eller mere tæt monitorering eller henvisning til diabetesambulatorium. Intensivningen bør typisk være overgang fra basal insulin til basal-bolus eller blandingsinsulin 2 gange dagligt fremfor en simpel øgning i basalinsulin.

Interessekonflikter

Arbejdet med og udgivelsen af disse guidelines er sponsoreret af Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin, der har dækket omkostninger ved møder og publikation. Ingen af forfatterne har modtaget honorar.

Forfatterens tilknytning til medicinalindustrien de sidste 36 måneder forud for og under arbejdet med guidelines fremgår af de vedhæftede ICMJE- formularer.

Trods en vis tilknytning for enkelte af medlemmerne af arbejdsgruppen, er det Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin's opfattelse, at der er tilstræbt den højest mulige faglige objektivitet i arbejdet.

Taksigelser

Vi takker for de mange konstruktive høringssvar i løbet af revisionsprocessen og over arbejdsgruppen har en del eksperter bidraget med værdifulde bidrag. Speciel tak til Peter Rossing vedrørende hypertension og nefropati. Desuden tak til Christian Noer Snorgaard for den grafiske udformning af algoritmen i bilag.

Referencer

- 1) Snorgaard O, Drivsholm TO, Breum L et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer. 2011. <http://www.dsam.dk/files/11/diabetesbehandling.pdf>
- 2) Lassen B, Christiansen JS, Lauritzen T et al. Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes. 2011. <http://www.dsam.dk/files/11/diabetesbehandling.pdf>
- 3) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1):S73-S104
- 4) Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline [NG28]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Updated 2017.
- 5) Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Goldenberg R, Clement M, Hanna A, Harper WW, Main A et al. Can J Diabetes 2016; 40:193–195
- 6) Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Helsedirektoratet, Norge, 2016. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
- 7) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38(1):140–9
- 8) Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. Medicinsk Teknologivurdering 2003; 5(1)
- 9) Christensen M, Snorgaard O, Jensen J, Tarp S. Glykæmisk kontrol hos patienter med type 2 diabetes. Sundhedsstyrelsen, Rationel Farmakoterapi 2017; 1
- 10) Sundhedsstyrelsen. Den Nationale rekommandationsliste. IRF 2017. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2 diabetes. <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/rekommandationsliste/oversigt/endokrinologi/~media/2DC92E02C4DF4C89AA9842889EE9E24B.ashx>
- 11) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726-35
- 12) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013; 66: 719-25
- 13) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18):1343-50.
- 14) Knowler WC, Barrett-Connor E, Foeller SE, Hamman RF, Lachin JM et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346(6):393-403.

- 15) Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT); an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120):541-51.
- 16) The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-54
- 17) The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913–21.
- 18) Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO et al. Four-Year Physical Activity Levels among Intervention Participants with Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48(12):2437-2445.
- 19) Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, Tamler R et al. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(10):808-15.
- 20) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udvalgte sundhedsfaglige indsatser ved rehabilitering til patienter med type 2 diabetes. 2015. www.sst.dk
- 21) The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37:2999–3058
- 22) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:603–615
- 23) De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b4531
- 24) Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93
- 25) Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91
- 26) Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11):2298–307
- 27) Diabetes og hjertesygdom. NBV, DCS 2016. www.cardio.dk
- 28) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESD guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34:2159-2219
- 29) Ray KK, Seshasai SRK, Wiljesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-72.
- 30) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C , Vaag A, Almdal TP et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD008143.

- 31) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT et al. ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
- 32) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909
- 33) Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics (ACCORD). *Diabetes Care* 2010; 33:721-7.
- 34) Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ et al. Epidemiologic relationship between A1c and all-cause mortality during a median 3,4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-90.
- 35) UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 36) UKPDS 34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- 37) UKPDS 35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- 38) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW (UKPDS 80). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89.
- 39) Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV, VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(10):978.
- 40) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
- 41) The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39:686-93.
- 42) Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001; 323: 970-75
- 43) Hansen LJ, Siersma V, Beck-Nielsen H, de Fine Olivarius N. Structured personal care of type 2 diabetes: a 19 year follow-up of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia* 2013; 56(6):1243-53.
- 44) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
- 45) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-57.
- 46) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311-22

- 47) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:2560-72
- 48) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9739):419–30.
- 49) Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(15):1392–406.
- 50) ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3):233–44.
- 51) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
- 52) de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, et al. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: A meta-analysis. *PloS ONE* 2014; 9(11):e111247
- 53) de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients. A meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(12):2365-73.
- 54) Silverman MG, Ference BA, Kyungah I et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289-97.
- 55) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97
- 56) Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycemia and the risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12):941-50.
- 57) Dansk kardiologisk Selskab (DCS), Holdningspapir, familiær hyperkolesterolæmi (FH) 2012, www.cardio.dk.
- 58) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.. *European Heart Journal* 2016; 37:2315-81.
- 59) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose. Observations from traditional and Bayesian Random-Effects meta-analyses of randomized trails. *Circulation* 2011; 123:2799-2810.
- 60) Hansson L Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 352:1755-62.
- 61) UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-13.

- 62) Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
- 63) The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575-85.
- 64) Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B et al. Effect of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435-43.
- 65) Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017; 389:2226-37.
- 66) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-1324.
- 67) Rena, G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9):1577-85.
- 68) Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169:616-25.
- 69) Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Dong Y et al. Effect of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36:1304-11.
- 70) Claesen M, Gillard P, De Smet F, Callens M, De Moor B et al. Mortality in individuals treated with glucose-lowering agents: a large controlled cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:461-9
- 71) Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157:601-10.
- 72) Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetic medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168:2070-80.
- 73) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339:b4731 doi:10.1136/bmj.b4731
- 74) Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:1892-9
- 75) Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T., et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine* 2012; 9(4):e1001204.
- 76) Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes; a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2(3):E162-75.

- 77) Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2016; 164(11):740-51.
- 78) Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(9):1620-29.
- 79) Jørgensen CH, Gislason GH, Anderson C et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention - a retrospective nationwide cohort Study. *Cardiovascular diabetology* 2010, 9:54
- 80) Jørgensen CH, Gislason GH, Bretler D et al. Glybutide increase risk in patients with diabetes mellitus after emergent percutaneous intervention for myocardial infarction - a nationwide Study. *Int J Cardiol* 2011; 152(3):321-31
- 81) Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F et al. Sulfonylurea and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25:515-22.
- 82) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy. a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:1224-9.
- 83) Kahn SE, Steven CB, Haffner M et al Glycemic durability og rosiglitazone, metformin or glyburide monoterapy *N Eng J Med* 2006; 355:2427-43.
- 84) Rados V, Pinto C, Remonti R et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trails. *PLoS Med* 2016; 13(4):e1001992.
- 85) Pilemann-Lyberg S, Thorsteinsson B, Snorgaard O et al. Severe hypoglycaemia during treatment with sulphohylureas in patients with type 2 diabetes in the Capital Region of Denmark. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(2):202-7.
- 86) Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. Double-blind comparison of once-daily gliclazid MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8):535-42
- 87) Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonylurea: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinol* 2015; 3(1):43-51
- 88) Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulfonylurea to metformin: A systematic reveiw and network mata-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(5):1291-1301.
- 89) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26.
- 90) White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35.
- 91) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3):232-242.
- 92) Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834-44.
- 93) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
- 94) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(9):839-48.

- 95) Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9):709-17.
- 96) Toulis KA, Willis BH, Marchall T et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the Health Improvement Network Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5):1719-25
- 97) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323-34.
- 98) Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41:e4-e5.
- 99) ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4):319-328.
- 100) Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8):723-732
- 101) Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(1):46-56.
- 102) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366:1279-89.
- 103) Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 11:887-897
- 104) Liao HW., Saver JL., Wu YL., Chen TH., Lee M., Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017; 7(1):e013927.
- 105) Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetolol* 2017; 54(1):19-36.
- 106) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23):2247-2257.
- 107) Bilo H, Coentrão L, Couchoud C et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: ii1–ii142.
- 108) Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. Dansk Nefrologisk Selskab 2013. http://www.nephrology.dk/Publikationer/Guidelines_lipids.pdf
- 109) Danske guidelines for diagnostik og behandling af forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom: CKD-MBD. Dansk Nefrologisk Selskab 2011. <http://www.nephrology.dk/Publikationer/CKD-MBDguidelines2011.pdf>.

- 110) National klinisk retningslinje for fedmekirurgi. Sundhedsstyrelsen 2017.
<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/F012C263031D411BA45982CB13B19589.ashx>
- 111) Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algoritme for type 2 diabetes: a joint statment by international diabetes organizations. Diabetes Care. 2016; 39(6):861-77
- 112) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA. 2014; 311(22):2297-304.
- 113) Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme. Sundhedsstyrelsen 2017.
<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/A6FEE3C0A3AE4FE0B37206B2488D7FF7.ashx>
- 114) Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med 2017; 376(7):641-651
- 115) Holst JJ, Madsbad S. Mechanisms of surgery control of type 2 diabetes: GLP-1 is key factor. Surg Obes Relat Dis. 2016; 12(6):1236-42
- 116) Liu XX, Zhu XM, Miao Q et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. Ann Nutr Metab 2014; 65(4):324-32
- 117) Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30(2):96-102

Bilag. Algoritme for farmakologisk behandling af type 2 diabetes 2018

Algoritme for farmakologisk behandling af type 2 diabetes 2018

1. VALG: tillæg til livstilsændring

	Metformin	
Effekt på HbA1c	+++	Hvis metformin ikke tåles trods langsom optitrering vælges 2. valg, hvis behandlingsmålet ikke nås ved livstilsændring. Ved svær hyperglykæmi med symptomer og/eller akutte tilstande startes insulinbehandling primært. Skift til eller suppler med metformin når tilstanden er stabiliseret. Ved svært nedsat nyrefunktion vælges Insulin, DPP4-hæmmer, repaglinid, eller pioglitazon.
Effekt på CVD	Mulig forebyggelse	
Vægt	Fald	
Hypoglykæmi	Ingen risiko	
Andre ulemper	Gastrointest. bivirkninger	
Pris	Lav	

2. VALG: tillæg til livstilsændring og metformin

Overvej en SGLT-2-hæmmer* eller GLP-1-receptor agonisten liraglutid ved klinisk hjertekarsygdom

	DPP4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basalinsulin	Pioglitazon
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	+++	+++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger	Forebygger	Neutral	Mulig forebyggelse
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko
Øvrige væsentlige ulemper			Genital infektion dehydratio	Gastrointest. bivirkninger		Ødem, hjertesvigt, fraktur
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel	Moderat

3. VALG Supplerende behandling

Anvend en SGLT-2-hæmmer* eller GLP-1-receptor agonisten liraglutid som 3. supplerende valg og i intensiveret behandling ved klinisk hjertekarsygdom

	Livstilsændring og metformin					
2. valget:	DPP4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basalinsulin	Pioglitazon
Tillæg	Sulfonylurinstof	DPP4-hæmmer	DPP4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	Sulfonylurinstof
eller	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	GLP-1-RA	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	DPP4-hæmmer
eller	Basalinsulin	SGLT-2-hæmmer	Sulfonylurinstof	Basalinsulin	Basal/Bolus insulin	GLP-1-RA
eller			Basalinsulin			SGLT-2-hæmmer
Eller skift til	GLP-1-RA	Basalinsulin			Blandingsinsulin	

Intensiveret behandling

	Livstilsændring og metformin			
Tillæg	Sulfonylurinstof	GLP-1-RA	SGLT-2-hæmmer	Basalinsulin
og	SGLT-2-hæmmer	SGLT-2-hæmmer	Pioglitazon	Basal/Bolus insulin
og	DPP4-hæmmer	Basalinsulin	DPP4-hæmmer	
og/eller#	GLP-1-RA		GLP-1-RA	
Præference	Ikke insulin	Ønsket vægttab	Ingen hypoglykæmi risiko	Nedsat betacelle funktion

*Ud fra den foreliggende evidens maj 2018, bør empagliflozin foretrækkes
 #DPP4-hæmmer og GLP-1-RA bør ikke anvendes samtidigt